

Travail exécuté dans le laboratoire de Chimie Biologique
de M. le Professeur HUGOUNENQ

ÉTUDE ÉLÉMENTAIRE
des
PHÉNOMÈNES de MEMBRANE

Avec application à la pathogénie de l'hypertension artérielle

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 7 Février 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Marie DUBOULOZ

Licencié ès sciences

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 14 Mai 1904 à THONON-les-BAINS (Hte-Savoie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1929

ÉTUDE ÉLÉMENTAIRE des PHÉNOMÈNES de MEMBRANE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1928-1929 N° 74

Travail exécuté dans le laboratoire de Chimie Biologique
de M. le Professeur HUGOUNENQ

ÉTUDE ÉLÉMENTAIRE
des
PHÉNOMÈNES de MEMBRANE
Avec application à la pathogénie de l'hypertension artérielle

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 7 Février 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre-Marie DUBOULOZ

Licencié ès sciences

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 14 Mai 1904 à THONON-les-BAINS (Hte-Savoie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

—
1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire **M. L. HUGOUNENQ**
Doyen **M. J. LEPINE.**
Assesseur **M. ROLLET.**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements		TIKIER.
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		ROCHET.
Chimie biologique et médicale		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales		DOYON.
Anatomie pathologique		FROMENT.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie		FAVRE.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie		SAVY.
		LEULIER.
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de	Pathologie externe	MM. VALLAS.
—	Prééduite de gynécologie	CONDAMIN.
—	Chimie minérale	BARRAL
—	Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	
Chirurgie expérimentale	
Stomatology	
	RHENTER.
	TAVERNIER.
	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André).	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT.	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HUGOUNENQ, président ; MOREL, assesseur ;
POLICARD, professeur et DUMAS, agrégé



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

*Cette thèse est dédiée à mes parents
et à la mémoire de mon frère Michel,
externe des Hôpitaux de Lyon, mort
en 1917 à l'âge de 19 ans.*

Il faut suivre ici la coutume, et cette rare occasion qu'a le jeune médecin de reconnaître ceux qui l'ont formé et de les remercier, il est juste qu'elle ne lui soit pas inutile. Il y a en chacun de nous un être impatient plein de forces et d'espoirs, mais lié et sans armes : ceux qui nous apprennent à les forger et qui nous montrent par leur exemple que le talent comme le génie sont faits d'un long travail, méritent qu'un hommage public reconnaisse que notre progrès est leur œuvre.

En clinique, ce progrès se fait en deux phases. Pendant les premières années l'étudiant, étonné de la diversité des faits qui sont proposés à son esprit, édifie péniblement les bases de ses connaissances, aidé surtout par ses amis, incapables le plus souvent d'apprécier l'originalité de ses maîtres du moment ; parfois cependant une phrase ou une manière d'agir qui correspond à ses préoccupations illuminent brusquement une question jusque-là obscure, ou ramènent au bon sens un jugement qui s'égare. C'est ainsi que pendant les deux années de notre externat, passées dans les services de M. le Docteur Delore, de M. le Professeur Bérard, de M. le Docteur Bonnamour et de M. le Professeur agrégé Cotte, nous avons pu, grâce à leur sens clinique et à leur autorité, débiter sans trop de heurts, dans l'étude du malade,

Il est un autre souvenir que nous tenons tout particulièrement à évoquer ici : M. le Docteur Barjon, dans le service duquel nous avons eu l'honneur de commencer nos études médicales, nous a montré, par la constante grandeur de son attitude, quelle valeur particulière donnaient à cette profession le souci de la bonté et la parfaite droiture intellectuelle.

Plus tard, les connaissances élémentaires acquises et le souci des concours disparus, l'étudiant devient capable, tout en perfectionnant son art clinique, de cette tâche plus intéressante : apprécier les méthodes de chacun des esprits supérieurs en quelque manière avec lesquels il est en contact, et autant que possible se l'assimiler : M. le Professeur Cordier chez qui nous avons commencé notre internat, nous a montré ce qu'était la précision seméiologique. M. le Professeur agrégé Dumas, dont nous avons été deux semestres durant l'interne, nous a appris comment une technique sûre, précise, et appliquée avec rigueur et persévérance, peut donner de fruits en sondant la multitude des cas pathologiques. Nous n'oublions pas non plus ses encouragements, ses conseils et son aide, au cours de l'élaboration de ce travail entrepris à son instigation, et dont nous lui sommes profondément reconnaissant.

M. le Professeur agrégé Laroyenne, envers qui nous avons des sujets très personnels de gratitude et de respectueuse affection, nous a initié à l'esprit et à la méthode chirurgicale. Nous devons à M. le Professeur Cade la notion de la valeur et du rôle du bon sens en clinique. Dans le service de M. le Docteur Bouchut, où nous avons passé un semestre inoubliable, nous avons com-

pris comment dans un esprit comme le sien, la clinique peut devenir un art exact et apparemment simple. M. le Professeur Froment nous montre encore, avec cette bonne grâce qui lui attache tous ceux qui l'entourent, quelle fécondité et quel avenir sont réservés à la méthode qu'il appelle si justement *physioclinique*.

Dès l'âge où nous avons été capable de réfléchir avec fruit, il nous a paru certain que, quelque opinion que l'on puisse avoir sur l'essence même des phénomènes de la vie, on en pouvait pousser très loin l'analyse par les méthodes des sciences physiques. C'est dans cet esprit qu'aussitôt que la médecine nous eût laissé quelques loisirs, nous avons cherché à la Faculté un point où nous puissions aborder cette étude : d'abord le laboratoire d'*Histophysiologie* de M. le Professeur Policard, puis celui de *Chimie biologique*. La simplicité de l'accueil de M. le Professeur Hugounenq, son souci constant des progrès de ses élèves, lui ont valu au cours de sa carrière bien des témoignages de reconnaissance et de respect ; il n'en est pas de plus sincère que le nôtre.

Nous avons trouvé dans son laboratoire et autour de lui des maîtres et des amis : M. le Professeur Morel nous a souvent fait part de ses immenses connaissances et de ses sages conseils. D'autres nous ont aidés de leurs connaissances techniques : M. le Professeur agrégé Florence, M. le Professeur agrégé Chevallier, qui représente si bien le véritable esprit physique : esprit pour lequel, l'expérience n'étant que la simplification d'un phénomène naturel, il importe avant tout de n'en pas troubler le jeu, et qui observe plus qu'il n'expérimente ; M. le

Docteur Chanoz dont l'obligeance nous a été si utile ; M. ie Docteur Couture, qui a toujours paru nous porter un intérêt dont nous le remercions profondément ; et vous, mon cher Velluz, dont j'admire tant l'équilibre et la maturité.

En vérité, on est surpris de voir combien tant de contacts avec tant d'esprits supérieurs ont produit des résultats qu'il nous faut bien juger médiocres ; l'instinct farouche que nous avons de posséder la vérité ou les moyens de la connaître est dur et se plie mal à la sagesse. Que du moins ceux qui nous ont aidé ne croient pas à notre ingratitude : à eux comme à ceux dont le nom est en tête de ces pages est dédié ce premier travail.

Introduction

La brève synthèse que nous avons tenté d'écrire a, entre de nombreux défauts, celui d'avoir été faite trop tôt. Cette petite région de nos connaissances est encore très près de ses origines, et celles-ci sont doubles. Les physiciens et les biologistes, en effet, s'en sont occupés presque séparément, et leurs recherches n'ont pas la même signification. Les premiers, tels qu'Helmholtz et Perrin, ont étudié à fond un phénomène limité, avec la rigueur théorique et expérimentale qui est le propre de leur discipline. Les biologistes, préoccupés surtout de trouver autour des membranes des phénomènes capables d'expliquer ceux que la vie leur montre chaque jour, ont découvert de nombreux faits nouveaux, pleins de promesses, mais dont la généralisation est encore délicate : ils jouent en quelque manière le rôle d'éclaireurs, les physiciens venant ensuite organiser leurs conquêtes.

Tous du reste, se sont heurtés à des difficultés expérimentales considérables et, chose plus grave, très particulières à ce genre d'études. Certes, il faut ici toutes les

précisions habituelles aux expériences physiques. Mais il s'ajoute aux causes d'erreur qu'elles peuvent laisser subsister une incertitude impossible à dissiper sur la constitution elle-même de la membrane, objet principal de l'expérience. Comment d'ailleurs la caractériser ? Souvent sa constitution chimique est imprécise : c'est le cas du parchemin et en général de toutes les membranes animales. Même si elle est connue, ses caractères physiques sont infiniment divers et, encore une fois, nous ne voyons même pas comment on pourrait les définir ; on tourne cette difficulté en indiquant les procédés de fabrication : il suffit d'avoir fait quelques expériences sur ce sujet pour connaître l'insuffisance désespérante de cette solution et à quel point il est difficile de réaliser deux phénomènes rigoureusement identiques. En fait, on n'a jamais fait que des expériences comparatives et le progrès le plus grand que l'on puisse espérer en cette matière, est que l'on donne un jour des constantes physiques aux membranes.

Comme dans la plupart des domaines de la chimie physique, la théorie de ces faits quand elle existe emprunte tantôt les méthodes de la thermodynamique, tantôt les conceptions cinétiques ; plus souvent ces dernières d'ailleurs. Ceci est peut-être regrettable, car si elles ont l'avantage de donner une représentation matérielle et mécanique des faits, elles sont trop hypothétiques et se prêtent mal au calcul. Il serait souhaitable que la thermodynamique vienne une fois de plus confirmer et généraliser les découvertes de la discipline cinétique. C'est une tentative de ce genre que l'on trouvera à la fin de cette étude.

Tous ces disparates expliquent que la masse énorme de faits accumulés sur ce sujet laisse une impression de confusion extraordinaire. La diversité des conceptions directrices, la variété des sujets d'expériences et des méthodes d'interprétations ; trop souvent l'imprécision dans les données, laissent longtemps dans le désarroi celui qui veut avoir sur ces connaissances une opinion nette. Peut-être pourrons nous rendre service en exposant un classement : il est grossier et probablement erroné. L'histoire des sciences au début est pleine de ces schémas simplistes dont l'existence fugitive n'a pas été inutile ; clarifiant l'esprit, provoquant les recherches qui doivent les renverser, intégrés souvent dans une théorie plus générale, ils jouent le rôle de ces arbustes qui poussent à la lisière des forêts, et qui, après avoir mené une vie courte et ingrate, périssent par les arbres mêmes que leur ombre a formés.

C'est donc avant tout un plan, un guide que nous avons voulu écrire. Aussi n'y trouvera-t-on pas de détails expérimentaux. Souvent, nous nous contenterons de renvoyer à l'étude originale. Souvent, et à regret, nous omettrons de citer des expérimentateurs et des résultats intéressants, mais qui n'ont pas une valeur d'axe, de squelette, pour la face de la question considérée.

.*

.*

Un premier chapitre de cette étude est consacré aux lois de l'équilibre de Donnan et aux applications que Loeb en a faites. Son importance vient de ce qu'il est le terme vers lequel tendent deux solutions séparées par une membrane, lorsque l'un des ions en présence ne

peut la traverser, cas extrêmement fréquent. Nous avons largement emprunté aux travaux de J. Loeb pour cette démonstration.

Puis nous cherchons de quelles manières les différentes membranes influent sur l'établissement de l'équilibre : ce qui nous amène à parler de l'osmose électrique, des études de Perrin, en partie confirmées par celles de Loeb, sur l'ionisation superficielle.

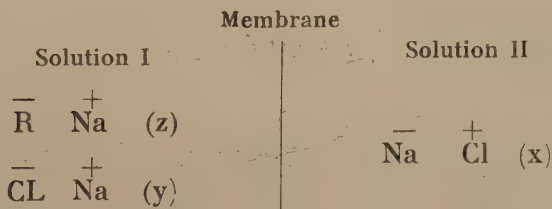
Les phénomènes décrits par Girard sont résumés dans le chapitre suivant.

Enfin, revoyant tous les faits envisagés, nous essayons d'analyser le concept de membrane et d'en tirer un classement thermodynamique des phénomènes dont elles sont le siège.

CHAPITRE PREMIER

Statique des phénomènes de membrane Théorie de Donnan

Le physicien Donnan publia, en 1914, une étude du cas expérimental suivant : deux solutions de volume égal sont séparées par une membrane. Toutes deux contiennent une certaine proportion de NaCl, mais l'une, solution I, contient en outre le sel de soude d'un corps R



trop complexe pour passer à travers la membrane, alors que NaCl peut diffuser librement. La théorie prouve que la concentration du sel dialysable, quand l'équilibre est établi, ne doit pas être la même en (I) et en (II).

Supposons en effet qu'à l'origine tout le NaCl soit en (I) et qu'il n'y ait en (II) que de l'eau pure. Un certain nombre de molécules de ce sel vont traverser la membrane, et cette transformation, qui se fait par voie isotherme et réversible, correspond à une diminution d'énergie libre, c'est-à-dire qu'elle serait capable de fournir une quantité d'énergie mécanique dont il est facile de trouver la valeur.

Adoptons une fois pour toutes les notations suivantes : convenons de désigner par x la concentration moléculaire de NaCl en (II) ; par y la concentration de NaCl en (I) ; par z enfin la concentrations des ions Na combinés à R. Supposons enfin que nous opérons en milieu suffisamment dilué pour que la dissociation électrolytique puisse être considérée comme complète, sans erreur sensible.

Le travail dégagé par le transport de dn molécule de NaCl sera fait de la somme du travail fourni par chacun des ions qui la composent et dont la valeur est

$$\begin{array}{ll} \text{pour Na} & dn \, RT \, \text{Log} \, \frac{x}{z+y} \\ \text{pour Cl} & dn \, RT \, \text{Log} \, \frac{x}{y} \end{array} \quad (1)$$

(1) On sait que lorsqu'une molécule de gaz passe de l'état p_0, v_0 à l'état p_1, v_1 , le travail fourni (ou dégagé) par cette transformation a pour expression :

$\mathfrak{E} = RT \, \text{Log} \, \frac{v_1}{v_0}$ (il s'agit ici de logarithmes népériens). En effet le travail élémentaire correspondant à une petite variation a évidemment pour valeur :

$d \mathfrak{E} = p \, dv$
mais puisque $p v = RT$ on a aussi

$$d \mathfrak{E} = \frac{RT}{v} \, dv \quad \text{et enfin}$$

$$\mathfrak{E} = RT \int_{v_0}^{v_1} \frac{dv}{v} = RT \, \text{Log} \, \frac{v_1}{v_0}$$

Si $\mathcal{E}$ est le travail total, on a

$$d\mathcal{E} = dn RT \left[\text{Log} \frac{x}{y+z} + \text{Log} \frac{x}{y} \right] \text{ ou encore}$$

$$d\mathcal{E} = dn RT \text{Log} \frac{x^2}{y(y+z)}$$

La valeur de ce travail diminue au fur et à mesure que l'état du système se rapproche de l'état d'équilibre et lorsqu'il est atteint, conformément à la définition même de l'équilibre du point de vue thermodynamique, le passage à température et à volume constant d'une petite quantité de NaCl de l'une à l'autre n'entraîne aucune variation d'énergie libre. On a donc :

$$dn RT \text{Log} \frac{x^2}{y(y+z)} = 0 \quad \text{on en déduit}$$

$$\frac{x^2}{y(y+z)} = 1$$

$$x^2 = y(y+z) \quad \text{ou} \quad \frac{x}{(y+z)} = \frac{y}{x}$$

On peut du reste aboutir à une valeur identique en admettant qu'à chaque instant les ions Na et Cl frappent la membrane de part et d'autre et qu'ils la traversent seulement lorsqu'il se présentent ensemble. La probabilité pour qu'une telle coïncidence se produise est proportionnelle à la concentration des ions dans chaque solution et elle doit être égale de part et d'autre pour que l'équilibre s'établisse, ce qui conduit bien à la même expression.

Remarquons du reste que ce raisonnement peut être répété s'il existe d'autres sels en solutions : c'est ainsi que si nous avons en présence, d'un côté NaCl, NO³K,

donc NO^3Na et KCl , et de l'autre ces mêmes sels accompagnés des corps RK et RNa , nous pourrions édifier la même théorie pour chacun des sels ; et sous sa forme la plus générale, l'expression en est :

Le produit des concentrations de deux ions de signe opposé est le même de part et d'autre de la membrane.

Enfin, il est une paire d'ions qui présente un intérêt particulier : ce sont ceux qui résultent de la dissociation de l'eau. Le sel RNa subira toujours une hydrolyse partielle conformément à la réaction



Les molécules de soude jouant ici le même rôle que nous assignions tout à l'heure à celles du chlorure de sodium, il est bien évident que la concentration en alcali ne sera pas la même de part et d'autre de la membrane. Cet effet, peu marqué en présence de sels neutres qui empêchent la dissociation, prendra toute sa valeur si nous supposons que le corps RNa a été mis en solution dans l'eau pure : nous aurons du reste l'occasion d'étudier plus longuement ce dernier point.

Nous avons supposé jusqu'ici que le radical R fonctionnait comme acide. Il est à peine besoin d'indiquer que le même exposé aurait pu être fait en partant de l'hypothèse inverse, en considérant un corps tel que RCl par exemple. Mais il est absolument nécessaire pour que l'effet de Donnan se produise, que le corps complexe considéré soit ionisable. Et nous verrons de même que seuls les électrolytes en solution ont une influence sur ce phénomène.

Cette asymétrie dans la distribution des corps de part et d'autre de la membrane va entraîner plusieurs conséquences du plus grand intérêt. Et tout d'abord, elle détermine l'existence d'une différence de potentiel entre les deux solutions, connue sous le nom de différence de potentiel de membrane.

Un tel système réalisé en effet une véritable pile. Expérimentalement, on peut le mettre en évidence en reliant chaque solution à une électrode au calomel par exemple et en mesurant la force électro-motrice de la pile ainsi produite. On trouve du reste des chiffres extrêmement faibles : de l'ordre de quelques millivolts.

On peut en calculer la valeur théorique en utilisant la méthode générale qui donne la force électro-motrice d'une pile. Appelons π la différence de potentiel cherchée. Lorsqu'une certaine quantité d'électricité $dn F$ passe d'un compartiment à l'autre, elle exécute un travail électrostatique égal à $dn F \pi$.

Examinons ce qui se passe dans la solution ; dans le vase I, où les ions Na sont en plus grand nombre, ils vont se déposer sur l'électrode qui sera la cathode (en fait, dans le cas d'une électrode au calomel, ils déplacent Hg qui se dépose). En même temps un nombre égal entre en solution à l'autre électrode. C'est l'inverse qui va se passer pour les ions Cl ; ils se déposent et libèrent leur charge au niveau de l'électrode II (anode). On sait enfin que si p et q sont les nombres de transport de Na et de Cl, p ions Na et q ions Cl concourront au transport de la charge électrique.

Ces phénomènes correspondent à un travail osmotique dont l'évaluation est aisée ; l'ion Na, quand il

se dépose à la cathode, a une concentration égale à $y + z$. Quand il entre en solution à l'anode sa concentration est x . Il y a entre ces deux travaux une différence qui a pour valeur :

$$\text{dn } p \text{ RT Log } \frac{y + z}{x}$$

Une voie identique nous conduit à trouver pour valeur de l'énergie libérée par le transport des ions Cl de (I) à (II)

$$\text{dn } q \text{ RT Log } \frac{x}{y} \quad \text{on a donc}$$

$$\text{dn } F \pi = \text{dn } p \text{ RT Log } \frac{y + z}{x} + \text{dn } q \text{ RT Log } \frac{x}{y}$$

mais nous avons vu que

$$\frac{y + z}{x} = \frac{x}{y}$$

et, d'autre part, on a par définition $p + q = 1$. Il en résulte des simplifications dans l'expression cherchée qui aboutissent à donner

$$F \pi = \text{RT Log } \frac{y + z}{x} = \text{RT Log } \frac{x}{y}$$

$$\pi = \frac{\text{RT}}{F} \text{Log } \frac{y + z}{x} = \frac{\text{RT}}{F} \text{Log } \frac{x}{y}$$

On peut combiner à cette dernière expression la valeur $x = \sqrt{y(y + z)}$ tirée de l'expression $x^2 = y(y + z)$.

$$\pi = \frac{\text{RT}}{F} \text{Log } \sqrt{\frac{y^2 + zy}{y^2}} = \frac{\text{RT}}{2F} \text{Log } \left(1 + \frac{y}{x}\right)$$

forme particulièrement commode. Disons enfin que, une fois compris le facteur de transformation des logarithmes népériens en logarithmes vulgaires, l'expression numérique de π est :

$$\pi = 0,058 \operatorname{Log} \frac{x}{y} = \frac{0,058}{2} \operatorname{Log} \left(1 + \frac{y}{z}\right) \text{ volts}$$

à la température de 18° ; la constante devenant à 24°, 0,059.

Dans cet exposé, nous avons volontairement négligé tout autre ion que ceux qui forment la molécule de chlorure de sodium. Ce ne sont cependant pas les seuls et il faudrait faire une place à tous ceux que contient la solution, aux ions H et OH notamment qui s'y trouvent toujours. J.-A. Wilsonn a montré que les résultats n'en étaient pas modifiés. Mis sous sa forme la plus générale, le raisonnement est en effet le suivant :

Soit a, b, c, d , la concentration des ions positifs en I — a', b', c', d' , cette concentration en II — Soit m, n, v , la concentration des ions négatifs en I et m', n', v' sa valeur en (II). Les mêmes considérations que plus haut nous donnent comme expression correcte de la valeur de π

$$\pi = \frac{RT}{F} \operatorname{Log} \frac{a + b + c \dots + m' + n' + v'}{a' + b' + c' \dots + m + n + v}$$

Or, nous avons vu que le produit des concentrations des deux ions de signe contraire était le même de part et d'autre de la membrane : ce qui se traduit par les égalités :

$$am = a'm' \quad an = a'n' \quad \dots \quad \text{ou encore}$$

$$\frac{a}{a'} = \frac{b}{b'} = \frac{m}{m'} = \frac{n}{n'} = \frac{a + b + c \dots + m' + n' + p'}{a' + b' + c' \dots + m + n + v}$$

donc on est en droit de substituer à la fraction complexe, et dont la valeur est difficile à calculer, qui entrait dans notre expression première, l'une quelconque des fractions $\frac{a}{a'}$, $\frac{b}{b'}$, ou $\frac{m}{m'}$. En particulier nous pouvons considérer les ions OH ou ce qui revient au même (puisque le produit de leurs concentrations est constant) les ions H, on a donc

$$\pi = 0,058 \text{ Log } \frac{\text{concent. ions OH en II}}{\text{concent. ions OH en I}}$$

ou

$$\pi = 0,058 \frac{\text{Log concent. ions H en I}}{\text{Log concent. ions H en II}}$$

mais le logarithme de la concentration en ion H n'est autre que le pH (changé de signe). Il en résulte en définitive que *la valeur du potentiel de membrane est égale à la différence des pH de part et d'autre de la membrane, multipliée par la constante 0,058*. On substitue ainsi à une mesure très délicate une autre mesure dont la technique est aisée.

**

Une autre conséquence capitale de l'existence d'un équilibre de Donnan est l'influence qu'exerce ce phénomène sur la pression osmotique,

Considérons l'expérience suivante : un osmomètre est plongé dans une solution de NaCl; il contient un volume égal de cette solution, où se trouve en outre le corps R Na dont l'ion R ne peut traverser la membrane, alors que tous les autres la traversent librement. Il va évidemment se produire une pression osmotique dont la valeur pourra être calculée par la hauteur d'ascension dans un tube capillaire par exemple ; cette valeur sera déterminée non seulement par les ions R, ou la molécule R Na, mais encore par les ions Na et Cl qu'elle retient par suite de l'équilibre de Donnan.

Il faut la considérer en effet comme la différence entre la pression osmotique du liquide intérieur et la contre-pression du liquide extérieur. Celle-ci a pour valeur (si l'ionisation est complète)

$$2 x RT$$

La pression osmotique du liquide intérieur est :

$$(a + z + 2 y) RT$$

a représente la concentration d'ions ou de molécules du corps R, y et z , les concent. des ions Na et Cl. La pression osmotique observée sera la différence

$$RT (a + 2 y + z - 2 x)$$

Donc à la valeur aRT sensiblement constante s'ajoutera la quantité $RT (2 y + z - 2 x)$ que Lœb appelle à juste titre correction de Donnan, expression que nous conserverons par la suite, et qui dépend évidemment de la nature et de la concentration des électrolytes en solution. Nous arrivons à cette conclusion que la valeur de la pression osmotique due à un corps ionisé qui ne

peut traverser une membrane dépend étroitement de la présence dans le milieu liquide d'ions assez subtils pour la traverser.

Ce sont ces influences qui modifient à la fois la pression osmotique et l'équilibre de membrane que nous allons maintenant étudier. Nous allons considérer pour cela le cas où le corps RNa — ou RCl — est mis en solution dans l'eau pure. Il se produira, comme nous l'avons vu, une hydrolyse partielle et nous aurons en présence, d'un côté le corps RNa dissocié, z ions Na faisant partie du système, en même temps que y ions Na et OH . De l'autre côté de la membrane se trouvent x ions Na et x ions OH .

**

Il est difficile de dire *a priori* quelle est l'influence de l'acidité du milieu sur le phénomène. Considérons en effet l'expression $\frac{RT}{2F} \text{Log} \left(1 + \frac{z}{y}\right)$; si nous faisons varier ce facteur dans le sens de l'alcalinité par exemple, y va augmenter, mais il est impossible de prévoir les variations de z en général; on peut dire seulement que si z est nul, cas des non électrolytes comme nous l'avons vu, ou des protéines au point iso-électrique, le potentiel de membrane est nul.

Les mêmes réflexions s'appliquent à la pression osmotique ou du moins à la correction de Donnan. Ceci n'est pas évident si nous considérons l'expression sous la forme $2y + z - 2x$, mais utilisons l'artifice de calcul indiqué par Loeb. On sait que l'on a :

$$x^2 = y (y+z) \quad \text{d'où l'on tire}$$

$$x = \sqrt{y^2 + yz}$$

La correction de Donnan prend alors la forme

$$\frac{2 y + z - 2 \sqrt{y^2 + yz}}{\sqrt{4 y^2 + 4 yz + z^2} - \sqrt{4 y^2 + 4 yz}} \quad \text{ou encore}$$

Il est évident que la valeur de cette expression varie comme z , qu'elle est nulle quand z est nul et grandit avec lui. Là encore, on ne peut *a priori* donner aucune conclusion ferme.

*
**

Il n'en est pas de même de la présence de sel neutre. Ajoutons à la solution NaCl ; le fait n'augmentera certainement pas la quantité z de Na combinée à R. Par contre, y augmente. Dès lors, les deux expressions

$$\text{Log} \left(1 + \frac{z}{y} \right) \\ \sqrt{4 y^2 + 4 zy + z^2} - \sqrt{4 y^2 + 4 yz}$$

diminuent de valeur.

Donc l'addition de sel neutre abaisse à la fois le potentiel de membrane et la pression osmotique.

*
**

Que se passe-t-il maintenant si l'on augmente la quantité de corps R mis en solution ? Il est évident que z va augmenter aux dépens de y , d'où un accroissement de la valeur du potentiel de membrane comme de la pression osmotique.

*
**

Il reste enfin un dernier facteur dont il est nécessaire d'étudier l'influence. Nous avons admis jusqu'ici que le radical R était combiné à un ion monovalent tel que Na. Lorsque le métal est polyvalent les expressions trouvées changent de forme.

Répétons l'expérience en effet avec un ion bivalent tel que Ca. Appelons $2x$ la concentration des ions OH dans le liquide II, ce qui fixe à x la valeur de la concentration de Ca. Appelons z la concentration des ions Ca combinés au radical R, y ceux qui forment avec $2y$ ions OH les molécules de Ca (OH)² libres dans la solution I.

Le travail osmotique correspondant au déplacement d'une molécule de Ca (OH)² de I vers II et qui doit être nul a pour valeur

$$\begin{aligned} & \text{dn RT Log } \frac{x}{z+y} + 2 \text{ dn RT Log } \frac{x}{y} \\ & \text{Log } \frac{x}{z+y} + \text{Log } \frac{x^2}{y^2} = 0 \quad \frac{x^3}{y^2(z+y)} = 1 \end{aligned}$$

Ainsi l'expression devient du 3^e degré dans le cas des ions bivalents. Elle deviendrait du 4^e degré dans le cas d'ions trivalents et ainsi des autres. Ceci agit évidemment sur la valeur du potentiel de membrane qui prend la valeur

$$\frac{\text{RT}}{3\text{F}} \text{Log } \left(1 + \frac{z}{y}\right)$$

Il devient ainsi les 2/3 de ce qu'il était avec un ion monovalent, si l'on admet que les ions Ca se partagent entre le corps R et la solution comme les ions Na, ce qui est logique si l'acidité du milieu ne varie pas.

Le calcul de la correction de Donnan, plus complexe, montrerait également que sa valeur est notablement diminuée.

Applications aux solutions de protéines

Lœb est avec Procter et J.-A. Wilsonn un des premiers auteurs qui aient saisi l'importance des considérations que nous venons d'exposer. Il en a fait la base d'une étude extrêmement précise des propriétés des protéines, qui constitue en même temps une parfaite confirmation expérimentale de la théorie de Donnan.

Le point de départ de ses travaux réside dans cette hypothèse : que les protéines, telles que la gélatine, la caséine, l'édestine, sont des corps chimiques purs, de constitution parfaitement constante encore qu'inconnue, et qui suivent en tous points les lois de la chimie ordinaire. Cette opinion n'est pas nouvelle et Sørensen l'avait déjà émise au sujet de l'albumine d'œuf. Elle a rencontré cependant de nombreuses résistances et ce fait est singulier, car on connaît d'autres protéines qui suivent exactement les lois des cristalloïdes. Les recherches de Haldane et de Barcroft sur la combinaison de l'oxygène avec l'hémoglobine, celles de Nicloux sur la formation de la carboxy-hémoglobine ont montré avec une grande précision qu'une solution de ces pigments, à condition qu'elle soit très pure, se comportait comme un système monophasique et obéissait quantitativement aux lois des combinaisons des gaz et des corps en solution. C'est exactement la manière de voir de Lœb.

Les protéines ont cependant le caractère assez particulier d'être des molécules amphotères, fonctionnant comme base en milieu acide, répondant alors à la formule $RNH^+ + OH^-$, et comme acide en milieu basique ; l'ion qu'elles forment est alors négatif : $RCOO^- + H^+$.

Pour une réaction donnée du milieu : $pH = 4,7$ pour la gélatine, elles ne sont plus ionisées : c'est le point iso-électrique, caractéristique pour chaque protéine. Par ailleurs, ce sont des corps à plusieurs groupements acides et basiques, et il est probable que, comme pour tous les corps de ce genre, à mesure que la réaction du milieu s'éloigne du point iso-électrique dans un sens ou dans un autre, les fonctions acides ou basiques sont libérées les unes après les autres.

Ceci dit et démontré, Lœb admet que les propriétés, au premier abord inexplicables des solutions des protéines, proviennent de ce fait que le volume de leurs molécules étant considérable, on réalise facilement des membranes qui les arrêtent, tout en laissant passer des ions plus menus. Les propriétés dites colloïdales des albumines en solution ne seraient ainsi que des effets de membrane.

Les recherches expérimentales de cet auteur ont porté principalement sur quatre phénomènes : le potentiel de membrane ; la pression osmotique ; le gonflement et la viscosité des solutions protéiques.

Une première série de recherches montre la concordance entre le potentiel de membrane de solutions de gélatine mesuré à l'aide des électrodes au calomel et la valeur calculée à l'aide de la différence des pH à

l'intérieur et à l'extérieur du sac de collodion qui la contient, la relation qui unit les deux valeurs étant : $\pi = 0,059$ (pH int. — pH ext.).

En même temps, est étudiée l'influence sur ce potentiel des facteurs que nous venons d'étudier théoriquement. L'influence de la réaction du milieu est manifeste : nulle au point iso-électrique, point auquel la protéine n'est pas ionisée, sa valeur croît à mesure que l'on s'en éloigne, passe par un maximum, décroît et devient nulle pour des valeurs du pH s'écartant trop du point iso-électrique. Ces variations sont celles que permet de prévoir l'étude de la formule donnée précédemment. On retrouve également l'influence prévue de la concentration en protéines ; l'action des sels présents dans le milieu et de la valence des ions de signe contraire à celui de la protéine est aussi quantitativement vérifiée.

Passant ensuite à l'étude de la pression osmétique, Lœb cherche à montrer que les variations sont celles des ions retenus dans la solution protéique par suite des lois de Donnan. La coïncidence est loin d'être complète d'ailleurs, mais l'imperfection voulue de la théorie et la difficulté des expériences la rendaient très improbable.

Au sujet du gonflement des gelées de protéines, Lœb n'a pu que reprendre et confirmer les idées que Procter et Wilsonn avaient développées avant lui ; la molécule de gélatine est suffisamment volumineuse pour que l'on puisse y distinguer des groupements solubles dans l'eau (hydrophiles) et d'autres possédant plus d'affinité les uns pour les autres que pour l'eau (groupements

« *éleïques* », mot par lequel H. Mouton a traduit « *oily* »). Lorsqu'on met en présence de l'eau un bloc de gélatine, les groupes hydrophiles l'attirent à l'intérieur, tendant à gonfler le fragment solide. Mais l'union entre eux des groupes éleïques empêche une désunion complète, au moins à des températures peu élevées : ainsi s'établit un équilibre qui se traduit par la formation d'un gel, c'est-à-dire d'un réseau à larges mailles entre lesquelles circulent librement l'eau et les sels retenus par l'activité des groupes hydrophiles et ionisés tels que NH^2 ou COOH .

Le système formé par un gel en présence de l'eau présente toutes les conditions nécessaires à l'établissement d'un équilibre de Donnan, puisque les ions de gélatine sont retenus dans le gel, alors que l'eau et les électrolytes parcourent librement l'ensemble du système. Lœb montre en effet qu'il y a entre une telle gelée et la solution une différence de potentiel, obéissant aux lois du potentiel de membrane.

Le gonflement s'explique alors très simplement. Le liquide contenu dans le gel possède une certaine pression osmotique qui va le distendre jusqu'à ce que son élasticité soit satisfaite. Le gonflement doit suivre ainsi les lois de la pression osmotique. C'est bien ce que l'expérience démontre : minimum au point iso-électrique, le volume d'un gel s'accroît, puis décroît quand le pH s'en éloigne. Il décroît en présence de sels neutres ou d'ions de signe opposé à celui de la protéine, et polyvalents.

Une série de déductions très ingénieuses amènent ensuite Lœb à montrer que la théorie de la viscosité

des solutions de protéine n'est qu'une conséquence des remarques précédentes. Elle semble, en effet, sous la dépendance d'agréats qui se forment dans les solutions de quelques protéines : la gélatine en particulier, ou la caséine, et dont les variations de volume expliquent la viscosité.

CHAPITRE II

Dynamique des phénomènes de membrane La théorie de Perrin

L'exposé de la théorie de Donnan ne saurait satisfaire pleinement ceux qui ont expérimenté sur les membranes. D'abord parce que, comme toutes les démonstrations thermodynamiques, elle ne fournit aucun renseignement sur le mécanisme et la marche du phénomène. Mais, surtout, parce qu'elle semble ne tenir aucun compte de la nature de la membrane. La seule notion qui intervienne est celle de l'imperméabilité aux différents ions, mais aucune importance n'est accordée à ses autres caractères physiques ou chimiques. Ce qui semble au premier abord choquant et peu conforme aux faits.

L'emploi sans réserves de cette théorie déplaît aussi en détruisant l'espoir conçu par bien des biologistes de trouver dans les phénomènes de membrane l'explication de certains phénomènes vitaux, en apparence con-

traire à toutes les lois habituelles. C'est, par exemple, l'accumulation à l'intérieur d'une cellule de sels solubles qui s'y maintiennent, même lorsqu'elle est plongée dans un milieu qui en contient fort peu. On sait que, baignant dans un liquide pauvre en potassium, les globules rouges en sont très riches. Coutière rappelle le fait observé par Stiles et Kidd sur des tranches de carottes qui se chargent de NO^3 dans un milieu fortement hypotonique. Il est inutile de mentionner les expériences de Raùlin, présentes à toutes les mémoires, qui montrent le rapt des moindres traces d'Ag ou de Zn par l'*Aspergillus*. Si l'on peut dans ce cas invoquer la formation d'une combinaison insoluble, la chose semble plus difficile lorsqu'il s'agit du potassium qui en donne si peu.

Tous ces faits et tous ceux, en général, que Lapicque a groupés sous le nom d' « épictèse » semblent supposer aux membranes vivantes des propriétés singulières, un choix presque intelligent des matériaux utiles, qui donne à la théorie de Donnan un aspect grossier et simpliste:

On peut citer du reste dans le même ordre d'idées des phénomènes plus précis et qui, se produisant *in vitro*, permettent d'en mieux connaître le déterminisme. Bartell a étudié les conditions de production des osmose négatives, c'est-à-dire qui se produisent au rebours des lois habituellement admises de l'osmose : des solutions de sels divers sont séparées de l'eau pure par une membrane de porcelaine poreuse, que ces sels peuvent d'ailleurs lentement traverser. On observe ainsi l'établissement d'une pression osmotique tantôt positive, tantôt

négative, l'eau quittant alors la solution saline pour augmenter l'eau distillée qui lui est opposée. C'est le cas de la plupart des sels de Zn, Mn et Mg. On ne saurait invoquer ici d'effet Donnan puisque toutes les molécules pouvaient traverser la paroi.

Les très nombreuses expériences de P. Girard et de Mestrezat ont un sens analogue. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point, mais citons dès à présent l'une des plus caractéristiques :

Elle a porté sur la perméabilité de la cornée du lapin. On applique sur celle-ci, au préalable anesthésiée par la novocaïne, un petit tube contenant une solution saline telle que SO_4Mg ou $(\text{NO}_3)_2\text{Ca}$; au bout d'une demi-heure, on analyse le contenu de la chambre antérieure de l'œil, ainsi que celle de l'œil opposé afin d'avoir un terme de comparaison. On trouve alors que les anions et les cations sont loin d'avoir diffusé en proportions chimiquement équivalentes : les deux ions de $(\text{NO}_3)_2\text{Ca}$ par exemple sont maintenant dans la proportion de 1 à 20, ou même à 60, l'avantage étant en faveur de l'anion.

Là encore, la théorie semble en défaut, car si l'humeur de la chambre antérieure de l'œil contient des protéines, les effets produits sont incomparablement plus marqués que l'établissement d'un équilibre de Donnan ne le laisserait prévoir.

Faut-il donc y renoncer ? Nous ne le croyons pas. Mais il ne faut pas perdre de vue que cette théorie ne concerne qu'un équilibre, c'est-à-dire l'état final stable vers lequel tend un système. Elle ne nous dit rien sur la manière dont ce système l'atteint, rien sur les états

successifs par lesquels il passe. Il faut distinguer, dit Bigwood, « d'une part les phénomènes de rapidité sélective et variable de la diffusion, constituant un facteur essentiellement « dynamique » puisqu'il concerne la vitesse de transport des ions ; et, d'autre part, les phénomènes de distribution inégale d'ions à l'état d'équilibre entre des milieux échangeant librement ces ions ». Quel est le mécanisme, la dynamique du phénomène dont nous connaissons le terme ? C'est ce que nous allons étudier.

**

L'idée de chercher dans les effets de membrane la part des phénomènes électriques semble être venue simultanément à plusieurs expérimentateurs, parmi lesquels il faut placer en première ligne : M. J. Perrin et M. Chanoz.

Les recherches de ce dernier auteur portaient à l'origine sur la différence de potentiel entre deux électrolytes, étudiées sur la chaîne :



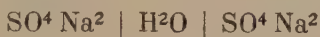
M'R' étant en général de l'eau distillée. Cette chaîne paraît symétrique et il semble *a priori* qu'elle ne doive en aucun cas être le siège d'une différence de potentiel. Il n'en est pas toujours ainsi cependant. La théorie montre en effet que si la solution MR est faite avec un électrolyte absolument pur, la différence de potentiel qui se produit lorsqu'elle est mise en contact avec l'eau ne dépend pas de la surface de contact. Dans ce cas, la chaîne considérée a bien un potentiel toujours nul. Mais si la solution MR est faite d'un mélange de sels,

il n'en est plus ainsi et l'on doit observer au contraire l'établissement d'une force électro-motrice, si les deux contacts sont différents. C'est bien ce que l'expérience confirmait. Dans cette étude, le contact de M'R' avec l'une des solutions MR était assuré par le jeu de la seule diffusion. L'autre était maintenu, par des artifices divers, sans zone de transition et avec une surface de séparation nettement tranchée. Dans ces conditions, on n'observait aucun phénomène électrique avec des sels très purs et neutres, tels que SO^4Na^2 . Il s'en manifestait, au contraire, si le sel était impur, ou hydrolysable, ou encore si l'on opérait avec un mélange de sels ou d'acides.

Reprenant alors le premier cas, Chanoz montra que l'interposition d'une membrane provoquait l'apparition d'un phénomène électrique qui ne pouvait être attribué à une simple modification du contact, ici sans influence, et qui tenait ainsi à l'action propre de la membrane.

Voici quelques-unes de ces expériences :

On utilise la chaîne



(1)

(2)

Le potentiel est 0, quel que soit le contact. Avec une membrane de parchemin animal en (1) on a une différence de potentiel de — 40 millivolts, au profit du contact (2) ; avec un bouchon de gélatine — 20 ; avec une peau de chamois — 60.

Si la chaîne est constituée par de l'acide sulfurique centinormal opposé à l'eau, le potentiel passe de 0 en l'absence de membrane à + 84 ou + 106 avec une feuille de parchemin animal.

On trouvera dans le travail de l'auteur de très nombreux faits de ce genre. Ils ont été confirmés depuis par P. Girard qui utilise la chaîne



se contentant de mesurer le potentiel de ce couple avec ou sans membrane. Il trouve lui aussi des différences considérables, même avec des électrolytes purs.

*
**

L'étude théorique de ces faits, en même temps que sa confirmation expérimentale, a été faite par Jean Perrin, en 1904, dans un mémoire fondamental auquel les recherches récentes ont ajouté peu de chose.

Son point de départ réside dans deux phénomènes en relation étroite avec ceux qui nous occupent, et connus du reste depuis longtemps. C'est tout d'abord l'existence d'une force électro-motrice de filtration, mise en évidence en 1859 par Quincke. Cet auteur montra que le passage sous une pression quelconque d'un liquide à travers une paroi poreuse déterminait l'existence d'une différence de potentiel entre les portions du liquide situées de part et d'autre du diaphragme. Elle n'est pas négligeable, puisque — je cite Perrin — de l'eau filtrant au travers d'une couche de sable sous une pression d'une atmosphère détermine une différence de potentiel de 6 volts.

D'autre part — autre forme du même phénomène — on montre facilement que si l'on établit une différence de potentiel entre deux points d'un liquide séparés par un diaphragme, il se produit à travers celui-ci une

filtration du liquide dans un sens déterminé ; c'est le phénomène de l'osmose électrique.

Ceci peut s'expliquer si l'on admet d'abord que le diaphragme peut être assimilé à un faisceau de tubes capillaires — et Quincke le démontra en produisant l'osmose électrique à travers un tube capillaire unique — et si de plus on admet qu'il existe entre le liquide et la paroi une différence de potentiel : c'est là l'hypothèse capitale de la couche double d'Helmholtz, qui admet la formation, dans tout contact entre un liquide et une paroi, d'une lame d'ions, positifs par exemple, adhérents à la paroi, auxquels s'opposent des ions en nombre égal mais de signe opposé, mobiles et capables d'être entraînés par la viscosité du liquide.

* Les deux phénomènes dont nous parlions plus haut — osmose électrique et force électro-motrice de filtration — s'expliquent alors. Dans le premier cas, sous l'action du champ artificiellement produit, les ions du liquide se déplacent, entraînant la veine qui les contient. Au contraire, si l'on impose au liquide un mouvement, il entraînera les ions qu'il porte et créera ainsi une dissymétrie dans l'état électrique du système, dont l'existence de la force électro-motrice de filtration est le témoin. Ces considérations, du reste, peuvent être exprimées d'une manière plus précise et aboutissent à établir — simplement du reste et on en trouvera la démonstration dans le mémoire de Perrin — la relation d'Helmholtz modifiée par cet auteur :

$$\epsilon = \frac{4 \pi \eta}{K} \frac{\Phi}{s H}$$

ε étant la différence de potentiel entre les deux faces de la couche double, K le pouvoir inducteur spécifique du liquide, η le coefficient de frottement intérieur, s la section totale des canaux capillaires, Φ le débit du liquide et H le champ électrique ; relation qui concerne aussi bien l'osmose électrique que la force électromotrice produite par la filtration.

On trouve ainsi que dans une expérience d'osmose électrique, le débit est proportionnel au champ, à la section du diaphragme, mais indépendant de son épaisseur, lois découvertes auparavant par Wiedemann par une voie purement expérimentale.

Avant d'aller plus loin, il est nécessaire de faire une remarque. Les deux phénomènes que nous venons d'étudier ne vont jamais l'un sans l'autre et se paralysent mutuellement : toute osmose électrique, provoquant un flux liquide, entraînera automatiquement l'existence d'une différence de potentiel, s'opposant à celle qui est imposée au liquide : c'est la force contre-électromotrice de filtration ; de même que lors d'un passage provoqué mécaniquement d'un liquide à travers une cloison, le champ créé par la force électromotrice de filtration tend à s'opposer à ce passage.

Tout est clair ainsi et l'hypothèse de la couche double a un pouvoir d'explication suffisant pour que nul n'ait songé à la rejeter. Il reste cependant à expliquer ses variations et ainsi à apercevoir les causes de son existence.

**

Perrin a rendu commode l'étude de l'osmose électrique au moyen d'un appareil conçu afin d'éliminer

l'action gênante de la pression hydrostatique. Il se compose essentiellement d'un tube en U plein du liquide à étudier. L'une des branches est occupée dans une partie de sa hauteur par la membrane en expérience, formée en général de corps divers réduits en fine poussière, ou, si la chose est possible, à l'état de gelée. De part et d'autre de cette membrane se trouvent deux électrodes entre lesquelles on créera une différence de potentiel connue de l'ordre de 10 volts par centimètre en général. On étudie le déplacement du liquide, non dans le tube en U, ce déplacement étant trop faible pour être observé, mais dans un capillaire convenablement incliné adapté à l'une des branches et gradué en centièmes de centimètres cubes. On aura une idée de la lenteur du phénomène en sachant que le débit reste généralement inférieur à 20 divisions par minute.

Lorsque le courant passe, on observe une lente dénivellation dans un sens ou dans un autre, qui indique le sens de l'osmose électrique et permet d'en comparer l'intensité au cours des diverses expériences.

Les résultats obtenus sont au premier abord surprenants : l'osmose semble dépendre surtout du liquide et non de la membrane. C'est ainsi que l'on obtient des résultats sensiblement identiques avec des corps aussi divers que la poudre de charbon, l'alumine calcinée, SO^4Ba , AgCl , S , BO^3H^3 . Mais la composition du liquide influe sur le phénomène, suivant des lois très nettes.

C'est surtout la réaction du milieu qui intervient et l'on peut dire qu'en principe une solution acide tend à remonter le courant, alors qu'une solution alcaline se déplace en sens inverse ; ce qui équivaut, dans

l'hypothèse de la couche double, à admettre que la paroi est chargée positivement dans le premier cas, négativement dans le second.

Voici quelques exemples :

Diaphragme	Solution	Signe de la paroi	Débit
$Al^2 O^3$	NO^3H 1/500	+	110
	$NaOH$ 1/500	—	55
Naphtaline	HCl 1/50	+	38
	1/100	+	39
	1/1000	+	28
	1/5000	+	3
	KOH 1/5000	—	29
	1/1000	—	60
	1/50	—	60

On trouvera dans le mémoire déjà cité de nombreux exemples analogues ; d'autres dans les travaux de Mlle Choucroun, exécutés dans le laboratoire de Jean Perrin. Tous nous permettent d'énoncer cette règle :

« ...Si une paroi n'a pas encore été étudiée, on pourra regarder comme probable qu'elle est positive en liqueur acide, négative en liqueur alcaline... »

Il est légitime de penser que cet effet des acides et des bases est dû à la présence des ions H et OH , seuls éléments communs à ces corps. On démontre, très simplement du reste, que les autres ions monovalents n'ont qu'une influence inappréciable: c'est ainsi qu'une solution exactement neutre d'un sel tel que $Na Cl$, NO^3K ne donne à la membrane aucune électrisation notable,

Peut-on maintenant donner la raison de l'importance des ions H et OH ? Le mot d'adsorption, si imprécis soit-il, implique encore l'idée d'un rôle de la paroi et d'une liaison de nature inconnue entre elle et ce qu'elle fixe. Il semble bien qu'on puisse renoncer ici à cette expression. L'influence minime de la nature chimique de la membrane pourrait déjà le faire soupçonner, mais nous trouverons plus tard dans l'étude des suspensions, des raisons plus sérieuses de le croire. Dans une première théorie, Perrin avait admis que la prépondérance des ions H et OH était due à leur mobilité et à leur petitesse qui leur permettait de former la couche la plus extérieure du liquide. Il a donné plus tard une explication plus élégante. L'importance de ces ions viendrait de ce qu'ils constituent le liquide eau en expérience. Or, nous savons que sous l'apparence inerte qu'elles nous présentent, les solutions cachent une agitation perpétuelle. Non seulement ions et molécules sont constamment en mouvement, mais on peut supposer qu'à chaque instant des couples d'ions se nouent et se dénouent. En particulier, un ion du liquide peut disparaître en un point, alors qu'un autre apparaît en un autre point, sans que l'équilibre électrique soit troublé : tout se passe comme si l'ion avait une vitesse infinie, et cette propriété tient non à sa nature, mais au fait qu'il est partie constitutive de la molécule du liquide : c'est ainsi que les expériences faites avec l'alcool méthylique montrent que ce sont les ions H^+ et CH_3O^- qui jouent le rôle capital. Par contre, un sel tel que $LiBr$, dans lequel la mobilité de l'ion Br^- est double de celle de Li^+ , ne détermine en solution dans l'eau neutre aucune électrisation appréciable.

Nous n'avons considéré jusqu'ici que des ions monovalents. L'expérience prouve que les ions polyvalents ont eux aussi une action puissante, mais qui n'apparaît que dans des conditions déterminées.

Considérons une paroi suivant la règle la plus générale, par exemple positive en milieu acidifié par H Cl. Si nous ajoutons à la solution une petite quantité de SO^4Na^2 ou même SO^4H^2 , nous observerons un abaissement considérable de la charge de la paroi. Par contre, si une paroi est rendue négative par KOH par exemple, l'addition de ce même sel ne changera en rien son état électrique.

Paroi	Solution	Signe	Débit
CrCl ³	HCl N/1000	+	86
	HCl N/1000 + SO^4KH 1/5000	+	25
	KOH 1/200	—	84
	KOH 1/200 + SO^4H^2 1/500	—	84

On obtiendra des résultats analogues avec des ions divalents négatifs tout autres: tels que CO^3 , C^2O^4 , quel que soit l'ion positif avec lequel ils sont accouplés.

Avec des ions négatifs trivalents on obtiendrait des résultats plus marqués, et davantage encore avec des ions tétravalents. C'est ainsi que dans une expérience pratiquée avec une paroi de Al^2O^3 , l'addition de FeCy^6K^4 à 1/2000 à une solution millinormale de HCl annule le débit qui était initialement de 100. Bien mieux, on peut voir changer le signe de la paroi et le sens de l'osmose; et si à une solution à 1/2000 de HCl donnant un débit de 95, la paroi étant positive, on ajoute une solution de

1/600 de FeCy^6K^4 , on change le signe de la paroi et le débit — en sens inverse — devient 60. Donc on peut dire que *l'addition à une liqueur d'un ion polyvalent de signe opposé à celui de la paroi, abaisse sa charge électrique et peut même en changer le signe, cet effet étant d'autant plus marqué que la valence est plus forte*. Cette addition est d'ailleurs sans effet si l'ion polyvalent a le même signe que la paroi.

Cette règle se vérifie aussi exactement si l'on opère en milieu alcalin, mais alors ce seront des ions tels que Ca^{++} , La^{+++} qui seront actifs.

Ce phénomène singulier a reçu de Perrin une interprétation ingénieuse: tout se passe comme si le septum ayant fixé des ions H ou OH et s'étant ainsi chargé, était mordancé et devenait capable de fixer des ions de signe contraire, modifiant son électrisation et pouvant même lui donner leur signe, contraire à celui que possédait la paroi au début de l'expérience.

Certes, toutes ces hypothèses sont fragiles, et Perrin lui-même ne cherche pas à leur accorder une valeur absolue. Il faut les considérer plutôt comme des représentations commodes de phénomènes peut-être tout à fait différents, mais précieuses par leur objectivité et les expériences qu'elles préparent. Ce sont des hypothèses de travail.

CHAPITRE III

Les parois actives

Nous avons laissé entendre déjà que la nature de la paroi n'était pas indifférente: il en existe en effet qui n'obéissent pas à la règle précédente et dont le signe semble indépendant du milieu. C'est ainsi que si l'on pratique avec de la silice une expérience d'osmose électrique, on pourra constater que sa paroi reste chargée négativement même dans des milieux fortement acides. D'autres corps sont dans le même cas: j'emprunte à la thèse de Mlle Choucroun le tableau suivant, qui relate des expériences faites avec la gomme gutte, laquelle jouit de propriétés analogues à celles de la silice:

Milieu	Signe	Débit
Neutre	—	50
H+ N/1000	—	35
H+ N/100	—	24
H+ N/50	—	15

Le signe reste encore négatif à la concentration demi-normale des ions acides.

Il est donc des cas où il faut tenir compte d'une activité de la paroi. Nous étudierons ce nouveau fait non pas à l'aide de l'osmose électrique, mais en analysant les phénomènes de cataphorèse des suspensions, troisième forme sous laquelle se manifeste l'électrisation des corps plongés dans les liquides.

Ce phénomène découvert par Hardy consiste dans le déplacement de particules en suspension dans un liquide lorsqu'on soumet celui-ci à une différence de potentiel: il ne peut nous surprendre: tout se passe comme si dans les expériences précédentes nous avions rendu le diaphragme mobile. Il est certain que si cette expérience était réalisée, le diaphragme se déplacerait lentement, en sens inverse de celui du liquide lorsqu'il est fixé; au même titre que l'osmose électrique, la cataphorèse est due à l'existence d'une différence de potentiel entre les particules et le milieu qui les entoure. C'est dire que ce phénomène doit être très général. En effet, étudié d'abord sur des colloïdes, il fut constaté depuis sur des corps parfaitement inertes tels que particules de colloïdion, huile, et même sur des bulles d'air. Les expériences de Mac Taggart, relatées par Loeb, montrent que des bulles se déplacent dans un champ électrique, quel que soit le gaz qui les forme. Et ceci montre d'une manière précise que la charge électrique qu'elles portent est bien due à l'eau elle-même et qu'il est, au moins dans des cas analogues, inutile d'invoquer une influence quelconque du corps étranger.

A cause des difficultés expérimentales que l'emploi des bulles gazeuses occasionnent, Loeb les a remplacées par des particules de collodion qui semblent se comporter de la même manière et jouir chimiquement de la même inertie. L'usage de cette méthode a sur celui de l'osmose électrique un avantage capital. Il permet de donner de la différence de potentiel entre les particules et l'eau une valeur précise. La formule en est la même :

$$\varepsilon = \frac{4 \pi}{K} \frac{\eta}{s} \frac{\Phi}{H}$$

mais ici la petite dimension et le nombre relativement restreint des particules permettent d'identifier s , surface de section du liquide, à la surface de section de l'appareil; autrement dit $\frac{\Phi}{s} = V$, V étant la vitesse de cataphorèse,

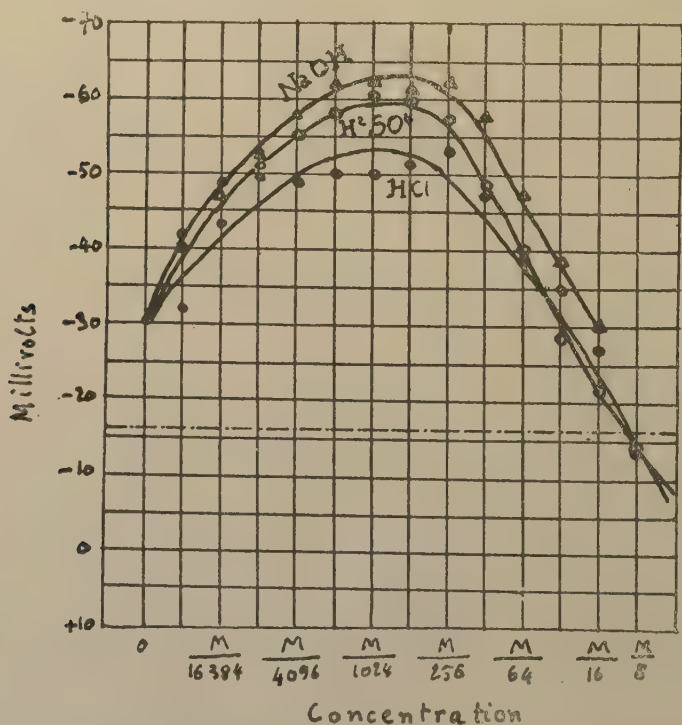
et l'on a :

$$\varepsilon = \frac{4 \pi}{K} \frac{\eta}{H} V$$

Cette étude a été extrêmement féconde au point de vue notamment de la stabilité des suspensions: elle montre en particulier que pour les suspensions véritables, ce terme étant réservé aux systèmes où les deux phases n'ont entre elles aucune relation chimique — cas des bulles d'air et du collodion — la stabilité dépend étroitement de la répulsion électrostatique due à la charge des particules. Si cette charge, sous des influences diverses, tombe au-dessous d'une valeur critique d'environ 16 millivolts, il y a floculation: ce point est étranger du reste à la question qui nous intéresse et nous n'insisterons pas.

Il nous faut signaler maintenant une discordance grave et qui nous semble difficile à expliquer, entre les résultats cités plus hauts de Perrin, et ceux qui sont relatés dans les ouvrages de Jacques Loeb.

Des expériences de celui-ci, il ressort que le signe de la charge de particules inertes est dans une large mesure indépendante de la réaction du milieu. Cette charge est minimum au voisinage de la neutralité, mais négative,



Ces courbes, reproduites d'après une figure de Loeb (*in Les Protéines*, p. 121) montrent l'influence des acides et des bases, dont la concentration est portée en abscisse, sur le potentiel de cataphorèse. Le pH était à l'origine 5,0. La ligne pointillée désigne la différence de potentiel critique.

tive, et l'addition d'un acide aussi bien que d'un alcali aurait pour effet d'en accroître la valeur absolue, tout

en lui gardant son signe négatif; ceci jusqu'à une certaine concentration, au delà de laquelle la différence de potentiel décroîtrait jusqu'à s'annuler. La reproduction ci-jointe d'une figure empruntée au livre « Les protéines » et qui montre l'influence d'HCl, SO_4H_2 et Na OH sur une suspension de collodion de pH initial égal à 5, ne laisse place à aucun doute.

On trouve une contradiction également dans l'influence qu'ont les sels sur ce potentiel: en particulier les sels monovalents seraient susceptibles de l'influencer dans des proportions considérables. « L'opinion, dit Lœb, que les ions H et OH ont une activité plus grande que les autres ions monovalents, n'est pas exacte lorsqu'il s'agit de substances chimiquement inertes comme le collodion. »

Par contre, Lœb retrouve l'influence des ions polyvalents, et montre que les cations divalents et plus encore les trivalents tels que La^{+++} élèvent la différence de potentiel et peuvent même inverser la charge des particules négatives.

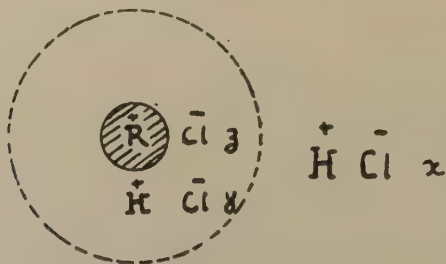
Ces contradictions sont extrêmement fâcheuses, et si elles sont confirmées, elles interdiront de réunir dans une même étude les propriétés des suspensions et celles des membranes, ce qui paraissait logique au premier abord. Le fait d'ailleurs n'a pas échappé à Lœb, mais l'explication qu'il en donne, d'après Freundlich et Rona (*in* Théorie des phénomènes colloïdaux, p. 217), ne nous semble pas éclaircir la question.

**

Quoi qu'il en soit, la charge des particules de protéines, ainsi étudiée, ne paraît pas, au premier examen,

obéir aux lois habituelles. Comme Hardy l'a montré le premier, des particules de caséine ou d'ovalbumine dénaturée par ébullition se déplacent dans le champ électrique soit vers l'anode (en milieu alcalin), soit vers la cathode, mais restent immobiles lorsque la réaction du milieu prend une certaine valeur: celle du point iso-électrique, qui est voisine en général de $\text{pH} = 4,7$, donc franchement acide. Ceci s'accorde bien avec l'hypothèse que Sørensen puis Lœb ont soutenue: si la protéine est une molécule amphotère à la façon, par exemple, de l'hydroxyde de zinc, le signe de la molécule dépendra de la réaction du milieu (positif en milieu acide, négatif en milieu alcalin) et la valeur de sa charge sera en relation étroite avec son degré d'ionisation.

J.-A. Wilsonn a développé cette idée et a cru pouvoir en tirer une théorie quantitative de la charge des particules: celle-ci serait due à la formation d'un équilibre de Donnan entre la zone périgranulaire et le milieu liquide. Si nous considérons, par exemple, un granule



positif plongé dans un milieu acidifié par HCl et, employant les mêmes notations que dans la première partie de cette étude, si nous désignons par x la concentration des ions acides dans la solution, par y celle des ions Cl combinés au granule et retenus dans son orbite, par

z , enfin, la concentration d'HCl dans la zone périgranulaire, nous retrouverons ici les conditions de formation d'un équilibre de Donnan, ce qui permettra d'écrire :

$$x^2 = y (y + z)$$

La charge du granule se traduit alors par l'existence d'une différence de potentiel analogue au potentiel de membrane, entre la couche périgranulaire et le liquide; sa valeur nous est connue, elle est :

$$\frac{RT}{F} \text{ Log } \frac{x}{y} \text{ ou } \frac{RT}{F} \text{ Log } \frac{y + z}{x}$$

Elle doit donc obéir à ces mêmes influences que nous avons vues déjà; nulle au point iso-électrique, elle doit être influencée par la réaction du milieu, présentant, si le pH varie, un maximum de part et d'autre du point iso-électrique, s'abaisser enfin par la présence de sels, surtout lorsqu'ils sont polyvalents.

L'expérience montre que ces vues sont partiellement justifiées. On trouvera dans Lœb (Théorie des Prop. colloïdales, p. 216) la relation d'expériences qui concernent les variations du potentiel de cataphorèse avec la réaction du milieu. Elles sont qualitativement conformes à la théorie de Wilsonn. On retrouve l'allure générale de la courbe d'un potentiel de membrane, avec des valeurs environ moitié moindres lorsque l'ion actif est bivalent.

Mais l'accord est détruit lorsqu'on étudie l'influence des sels. C'est ainsi que si l'on prend une protéine iso-électrique, on constate que l'addition de sels neutres influe énormément sur le potentiel de cataphorèse, alors qu'il est sans influence sur le potentiel de membrane.

En particulier les sels polyvalents tels que LaCl_3 ou FeCy_6K^4 lui communiquent une charge considérable, le premier positive, le second de signe contraire (Loeb, *loc. cit.*, fig. 41). Lorsque l'on se place d'un côté ou de l'autre du point iso-électrique, cette action persiste et devient beaucoup plus intense que l'influence des sels sur le potentiel de membrane ne le laisserait prévoir (fig. 42 et 44 du même ouvrage), au point qu'une quantité même très faible d'un ion polyvalent de signe opposé à celui de la protéine suffit pour inverser ce dernier. On retrouve ici les faits que l'étude de la charge des membranes inertes nous a montrés, et le mordantage qu'invoque Perrin, mordantage par les ions H ou OH qui permet aux ions polyvalents de signe opposé de se fixer sur le corps et d'en faire varier la charge.

On peut donc dire avec Loeb que tout se passe comme si la différence de potentiel entre une particule de protéine et le liquide qui l'entoure était due à deux facteurs superposés :

1° Les facteurs propres au milieu et qui subsistent avec une particule inerte.

2° L'ionisation due à la nature chimique de la particule en suspension et qui suit les lois habituelles de la dissociation électrolytique.

La composition du milieu influera donc sur la charge de la particule par l'une ou l'autre de ces voies, ou par toutes les deux.

*

**

Quittons maintenant cette étude et voyons comment on peut en appliquer les résultats à celle des membranes,

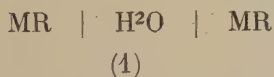
L'homologie de la paroi inerte et de la suspension de bulles d'air ou de particules de collodion est évidente. Je ne reviens pas sur la contradiction qui paraît s'opposer encore à une assimilation totale.

La paroi de silice se comporte comme une suspension de protéine en milieu alcalin; sa charge a les deux origines que nous avons étudiées pour cette dernière. Il en est de même des parois de gomme gutte ou de mastic: ce sont des parois acides.

D'autres parois, formées par exemple de MgO , sont basiques.

Enfin une dernière catégorie sera constituée par les membranes amphotères, celles de gélatine par exemple ou encore une membrane animale quelconque, telle que la membrane en vessie de porc, étudiée par M. Chanoz.

Un tel septum interposé en (1) dans la chaîne



si MR est un acide suffisamment concentré (concentration supérieure à $N/10^4$ en HCl) imprime à l'électrode de gauche le signe positif. Si la concentration est égale à $N/1000$, l'effet électrique est nul; le signe est changé si elle descend au-dessous de cette valeur, ou si MR est un alcali. Or cette valeur — point de neutralité fonctionnelle de M. Chanoz — n'est autre que le point iso-électrique des protéines de la membrane et cet auteur l'a démontré d'une manière élégante, employée sous une autre forme par Laeb. Si l'on plonge de petits carrés de cette membrane dans des solutions de SO^4Cu additionnées d'acide en quantité croissante, on ne verra se colo-

rer la membrane en vert que dans les solutions dont la teneur en acide est inférieure à $N/10^4$. Dans cette zone Lœb nous a appris en effet que les protéines, corps amphotères, fonctionnaient comme un acide, capable de donner des sels métalliques.

Dans cette zone donc, sa fonction acide explique sa charge superficielle et le sens qu'elle imprime au phénomène électrique.

Analyse du phénomène osmotique

Il nous reste maintenant à voir comment, à l'aide des notions précédemment exposées, nous pouvons envisager la marche des phénomènes osmotiques.

Considérons d'abord le cas où une membrane a des pores suffisamment larges pour que tous les ions des solutions dans lesquelles elle baigne puissent la traverser. Sous l'action d'une différence de potentiel imposée au système, les ions du liquide qui sont en regard de la paroi des canaux qui forment le septum et dont le signe peut être prévu à l'avance comme nous l'avons vu, vont se mobiliser entraînant avec eux le liquide qui les porte : ainsi est déterminé le sens de l'osmose électrique. Mais, du fait de ce flux osmotique, des ions vont s'accumuler à l'une des extrémités des tubes capillaires qui percent la paroi, entraînant une diminution du champ et un ralentissement du flux. C'est ce que nous avons déjà examiné sous le nom de force contre-électro-motrice de filtration ; il se passe là un phénomène

analogue aux courants de Foucault qui prennent naissance par exemple dans le cadre mobile d'un galvanomètre et qui, produits par son mouvement, le retardent mais cessent avec lui et ne sauraient en aucune manière changer sa position d'équilibre.

Cette comparaison ne nous sera pas inutile. En effet, nous avons considéré dans les lignes précédentes une expérience d'osmose électrique. L'osmose d'une solution d'acide par exemple séparée par une paroi de l'eau pure est un phénomène analogue. On sait qu'il se produit au contact de deux électrolytes une différence de potentiel : celle-ci est généralement attribuée depuis Nernst à la différence des vitesses de diffusion des deux ions, qui tend à les séparer, alors que l'attraction électrostatique tend à les maintenir au voisinage l'un de l'autre. Ces deux forces s'équilibreront de telle sorte que les ions voyageront de concert, mais à une certaine distance l'un de l'autre ; ainsi il y aura toujours de part et d'autre d'un plan idéal parallèle au front de diffusion, inégalité dans la distribution des ions de chaque signe, d'où une différence de potentiel qu'exprime dans le cas simple de deux concentrations différentes du même électrolyte, la formule de Nernst (1)

$$\varepsilon = \frac{RT}{nF} \frac{u - v}{u + v} \text{Log} \frac{c}{c_1}$$

dans laquelle u et v représentent les vitesses respectives des deux ions ; n le nombre de valences qui les unis-

(1) M. Gouy a donné une généralisation de cette expression que l'on trouvera (je cite M. CHANOT) dans le *Journal de Chimie Physique* de mai 1916,

sent; c et c_1 la concentration de chaque électrolyte. Cette différence de potentiel et le champ qui en résulte vont avoir, en présence d'une membrane, l'effet général de provoquer un phénomène d'osmose, dont le sens peut être par avance déterminé si l'on connaît la paroi et la réaction du milieu. Là encore, il va se produire une accumulation d'ions sur l'une des faces, donc force contre électro-motrice de filtration; ainsi s'explique que l'interposition d'une membrane entre deux liquides diminue en général la force électro-motrice du couple ainsi que les expériences de Chanoz et de Girard l'ont mis en évidence.

Jusqu'ici nous n'avons rien vu que de connu. Mais demandons-nous maintenant ce que vont donner de telles expériences abandonnées à elles-mêmes? Si nous éliminons par un artifice quelconque la contre-pression hydrostatique, il est certain que l'osmose va durer jusqu'à ce que le champ qui la crée ait disparu. Ceci peut se réaliser de diverses manières : un acide a , par rapport à une de ses solutions moins concentrée, un potentiel négatif, grâce à la forte mobilité de l'ion H^+ . Opposons-le à une telle solution au moyen d'une paroi inerte, donc chargée positivement dans ce milieu. Le flux liquide va aller vers la solution la moins concentrée jusqu'à ce que l'équilibre soit réalisé, c'est-à-dire que les concentrations de part et d'autre soient égales, ce qui ne peut se réaliser que si la portion la plus concentrée traverse entièrement la membrane: on voit combien ce fait est en contradiction avec les lois habituellement admises de l'osmose. On aurait eu, par contre,

un flux conforme à celui-ci en opérant avec une paroi négative.

D'une manière plus générale, le sens de l'osmose sera déterminé par la nécessité de rétablir l'équilibre électrique: elle doit cesser quand ce but est atteint, mais la diffusion jouer alors librement. Donc, la présence d'une membrane ne modifie en rien le résultat final de l'équilibre si tous les ions peuvent la traverser; elle change seulement la marche du phénomène; comme les courants de Foucault du galvanomètre, les phénomènes électriques produits ralentissent le retour à l'équilibre mais ne modifient pas celui-ci.

Que se passerait-il maintenant si l'on opposait au flux liquide une pression hydrostatique, autrement dit si l'on mesurait à chaque instant la pression osmotique? Celle-ci doit croître, par exemple, dans le cas d'une osmose positive, jusqu'à un point où par suite de la viscosité du liquide elle neutralise le flux ionique. Dès lors, le retour à l'équilibre livré à la seule diffusion des ions à travers le liquide, peut être fort long: car elle se fait dans des parois aux canaux enchevêtrés et où toute agitation est impossible. Ainsi s'explique l'état d'équilibre osmotique apparent des expériences telles que celles de Bartell, où l'on voit une solution saline opposée à l'eau, à travers une membrane de porcelaine de 5 millimètres d'épaisseur, maintenir une pression osmotique considérable pendant plusieurs jours: elle ne peut surprendre si l'on connaît l'extrême lenteur de la diffusion dans les solutions strictement immobiles. On n'aurait pu, sans doute, maintenir aussi longtemps la pression avec un septum plus mince.

Ainsi une pareille expérience doit aboutir, si la membrane se laisse traverser par tous les ions, à une symétrie parfaite du liquide de part et d'autre de la membrane. Le principe de raison suffisante s'opposerait d'ailleurs à ce qu'il en fut autrement.

On observerait des phénomènes analogues à ceux que nous venons de décrire, dans le second cas à considérer caractérisé par la présence d'ions insuffisamment subtils pour passer à travers la paroi; autrement dit il peut y avoir avant l'établissement de l'équilibre définitif, un flux osmotique positif ou négatif (nous en avons fréquemment observé) mais là encore il n'y a aucune raison de supposer qu'après un temps convenable l'état du système sera différent de celui qui est prévu par l'équilibre de Donnan, caractérisé par une relation étudiée plus haut.

C'est à un cas particulier de ce type d'équilibre qu'il faut attribuer, ainsi que le fait Mlle Choucroun, l'augmentation de potentiel que l'on voit parfois à la suite de l'interposition d'un septum dans un couple liquide: le fait se produit avec des sels tels que les carbonates et l'auteur suppose que l'ion CO_2 , trop volumineux pour traverser la paroi, communique son potentiel à la portion liquide dans laquelle il est retenu.

CHAPITRE IV

Les travaux de P. Girard

L'ordre de notre exposé nous amène maintenant à parler d'un groupe de faits que nous avons classés à part; non que leur intérêt soit moins grand: ils constituent, au contraire, ce que l'on pourrait appeler l'aile marchante de la théorie des membranes. Mais précisément parce que ces faits sont neufs et surprenants, ils ne sont pas encore l'objet d'une théorie générale, et ne peuvent entrer dans le cadre classique. M. Girard les a d'ailleurs liés par des vues très ingénieuses que nous allons résumer.

La plupart des expériences instituées par cet auteur tendent à mettre en évidence un effet sélectif de la membrane: tout se passe comme si, par suite de la charge du septum, les ions d'un certain signe passaient exclusivement, ou du moins en proportion beau-

coup plus considérable que les ions du signe opposé. Voici l'expérience qui semble la plus caractéristique à cet égard.

Une solution de BaCl_2 est additionnée de NO_3H . Les proportions sont combinées de telle sorte que la concentration des ions Cl^- et NO_3^- soit la même; ainsi celle de Ba^{++} devient moitié moindre que celle d' H^+ . Ce mélange est mis à la dialyse, opposé à de l'eau distillée à travers un parchemin. On analyse au bout d'un certain temps le liquide de dialyse et l'opération donne les résultats suivants en ion gramme pour 1.000:

Cl	0,0100
Ba	0,0013
NO_3	0,0070
H	0,0143

On voit que les proportions ont bien changé et qu'en particulier la relation qui unit la concentration de Ba^{++} à celle d' H^+ a passé de 0,5 à moins de 0,1: autrement dit la solution dialysée est nettement plus acide que la solution initiale. Tout se passe comme si la présence de la membrane avait hydrolysé BaCl_2 . L'expérience réussit du reste même si l'on remplace l'acide azotique par un acide plus faible, et la dialyse sur eau distillée d'un mélange de BaCl_2 et d'acide formique donne une proportion notable d'acide chlorhydrique. P. Girard et Mestrezat voient avec raison dans ce phénomène la reproduction *in vitro* de la synthèse gastrique de l'acide chlorhydrique.

La singularité de ce fait vient d'abord de ce qu'il est inexplicable d'après les théories précédentes : nous

avons vu, certes, qu'il y avait à l'une des extrémités du tube capillaire accumulation d'ions d'un certain signe : mais ils ne sauraient jouer un rôle chimique car ils sont retenus par attraction électrostatique aux environs immédiats de la membrane, formant par leur présence le champ qui donne naissance à la force contre-électromotrice.

Mais l'intérêt et la nouveauté de ces expériences vient précisément du rôle d'agent chimique qu'elles forcent à reconnaître à la membrane. Nous avons vu se produire des courants liquides, des mélanges de sels, mais nulle part n'étaient apparus des corps nouveaux, nulle part le potentiel chimique du système n'avait paru s'accroître. Certes, l'équilibre de Donnan produit bien une dissymétrie chimique, mais d'un ordre beaucoup plus faible.

Quoi qu'il en soit, ces faits, une fois admis, entraînent des conséquences capitales dérivant toutes de la même nécessité : il faut que l'équilibre électrostatique perturbé par le passage électif d'un ion soit rétabli. Et ceci pourra se produire de plusieurs manières, qui semblent au nombre de trois.

Dans une première hypothèse, la compensation se fait en empruntant les ions nécessaires aux milieux environnants. C'est ainsi que dans la dialyse de BaCl_2 les ions Cl qui ont traversé la paroi empruntaient à l'eau distillée des ions H , cependant que dans la solution initiale apparaissent des ions OH , d'où l'effet chimique que nous avons vu.

La compensation peut, peut-être, se réaliser à l'aide d'ions pris à la paroi. Cette activité chimique de la paroi que nous avons négligée dans une première approximation pourrait bien jouer chez l'être vivant un rôle capital, dont nous aurons à reparler. Un mémoire important de Loiseleur (1) peut être interprété dans ce sens.

Enfin, et c'est sans doute là le fait le plus intéressant, l'équilibre peut être rétabli par échange d'électrons. On pourrait, à l'aide de cette hypothèse, expliquer le phénomène que décrit, il y a longtemps, Césaire Becquerel : si une solution de CuCl_2 est séparée d'une solution de Na_2S par une membrane extrêmement serrée (un tube fêlé dans l'expérience initiale), il se produit non pas CuS et NaCl comme on pourrait s'y attendre, mais d'une part du CuCl_2 et du Cu métallique; et, de l'autre, des polysulfures et du soufre. On explique ce fait en admettant que seuls les ions Cl passent librement à travers la paroi, créant ainsi du côté du sel de cuivre un excès de charge positive. L'équilibre se rétablit par échange électronique: un ou deux électrons gagnant Cu^{++} le transforme en Cu^+ (sel cuivreux) ou en Cu métallique. Par contre, deux, quatre ou six électrons quittant S^{--} transforment ce corps en S métalloïdique ou en S^{++++} qui se combine à Na_2S pour donner des polysulfures : il y a ainsi réduction d'un côté et oxydation de l'autre. Alors que les processus précédents entraînaient des variations moléculaires, celles-ci ont pour

(1) LOISELEUR : Hydrolyse des glucides par les membranes, in *B. S. Ch. B.*, 1927.

conséquences des changements intra-atomiques et l'apparition d'affinités nouvelles.

L'intérêt de cette dernière conception est considérable et déborde le problème des membranes. Girard fait un rapprochement entre ces phénomènes et ceux qui sont désignés sous le nom de catalyse, ou, du moins, certains de ces cas : les processus d'oxydation et de réduction semblent en biologie être sous la dépendance des ions H^+ et OH^- . Mais ces ions n'ont en eux-mêmes aucune valeur de cet ordre. C'est en perdant ou en gagnant un électron, devenant ainsi H ou OH — on comprend ainsi le sens du mot l'état naissant — qu'ils exercent leur activité. De telles hypothèses sont en relation étroite avec celles qu'a développées avec Loiseleur, M. le Professeur Hugounenq et qui concernent la synthèse des diastases et le mécanisme de leur action; la micelle colloïde remplaçant ici la membrane. On nous pardonnera de ne pas insister; si grand que soit leur intérêt, ces idées hardies dépassent notre sujet.

Faisons simplement remarquer que tout ceci ne contredit en rien les lois précédentes : il est fort probable que si l'expérience durait un temps suffisamment long, l'équilibre parfait dans l'identité des deux solutions se réaliserait, sauf si un ou plusieurs ions ne traversaient pas la membrane. C'est toujours dans l'établissement de l'équilibre que se produisent ces importantes variations. Nous verrons plus loin, comment la thermodynamique permet d'envisager ces phénomènes.

CHAPITRE V

Membranes et thermodynamique

Nous avons vu maintenant un nombre de faits suffisants pour chercher à analyser et à définir le concept de membrane. Le modèle le plus simple et qui a été le point de départ de ces études est la membrane qui a une existence en quelque sorte anatomique: c'est une feuille de matière poreuse, distincte des éléments en présence. Mais de même, par exemple, qu'après avoir découvert les propriétés de l'alcool, les chimistes, retrouvant sur d'autres corps ces propriétés, ont du créer la fonction alcool, de même il peut y avoir des effets de membrane sans membrane figurée. Les expériences de Loeb sur le gonflement de la gélatine en sont l'exemple le plus typique: rien ne permet d'y supposer une paroi différenciée séparant le gel de la solution, mais tout se passe comme si elle s'y trouvait.

Ces considérations n'ont pas qu'un intérêt spéculatif; on sait quelles discussions a suscitées parmi les physio-

logistes la question de l'existence d'une membrane entourant le globule rouge: abstraction faite des raisons histologiques qui ne sont pas de notre ressort, on peut dire que chimiquement elle ne semble pas nécessaire: le gonflement, la rétraction, la dislocation de ces éléments peuvent s'expliquer sans elle. Nous avons été très heureux de trouver dans une étude de Lapique (1) une confirmation complète de cette manière de voir. Le mémoire auquel nous faisons allusion aboutit à cette conclusion et cherche à la généraliser à la plupart des cellules vivantes.

Nous avons donc, si nous voulons analyser le concept de membrane, à chercher les éléments communs à un tube capillaire, à une feuille de parchemin, à une gelée de gélatine plongés dans des solutions d'électrolytes, et même en un sens à une bulle d'air plongée dans un liquide soumis à un champ électrique.

Le premier fait qui apparaît comme capital est la nécessité d'une dissymétrie dans les liquides en présence. *Les effets de membrane ne sont qu'une diffusion modifiée.* Nous aurons l'occasion tout à l'heure de développer ce point de vue.

Ceci dit, il faut rappeler que la nature du corps formant la membrane n'a qu'une importance seconde. Celle-ci peut n'agir que comme différence de phase, comme discontinuité. Et la nécessité de la présence d'électrolytes dans le milieu montre qu'elle agit sur les ions. Nous pouvons dire, en première approximation,

(1) In *Annales de Physiologie et de Physico-Chimie biologique*, 1925,

que la différence qui sépare une diffusion simple d'une diffusion avec effet de membrane, réside dans ce fait que dans le premier cas les ions du liquide se disposent avec une parfaite diversité, alors que, dans le second, ils sont soumis à une ordonnance, qui reste particulière du reste à chaque cas.

Il faut cependant retoucher un peu cette conception. Il est évidemment nécessaire que la continuité de la phase liquide ne soit pas rompue. Il faut enfin tenir compte de la différence qui sépare les suspensions des membranes, phénomènes que notre première définition englobe.

Nous arrivons ainsi à proposer la notion suivante :
il peut se produire un effet de membrane chaque fois qu'une diffusion d'électrolytes se produit en présence d'une phase différente qui ordonne les ions et qui est capable de leur donner un support fixe.

Les termes de cette définition permettent des déductions intéressantes, portant sur l'étude du problème au point de vue thermodynamique.

Il est évident, en effet, que l'introduction de la membrane dans un milieu en diffusion n'apporte au système qu'une quantité d'énergie extrêmement faible et négligeable en première approximation (nous supposons qu'il s'agit d'une membrane chimiquement inerte), donc tous les effets divers qu'elle peut provoquer doivent être contenus dans l'énergie initiale que contenait le système.

La membrane, avons-nous dit, n'amène qu'une modification dans l'ordonnance des ions. Or, c'est un fait

très général que l'organisation d'un système ne modifie ni son énergie interne, ni son énergie utilisable, mais permet d'augmenter son énergie utilisée, autrement dit son rendement : c'est là tout l'art de l'ingénieur. Voyons si nous ne pouvons pas envisager de ce point de vue l'influence des membranes.

De même qu'une masse gazeuse qui se détend, un liquide en diffusion possède une certaine quantité d'énergie utilisable. Van t'Hoff l'a montré très simplement à l'aide de l'hypothèse du piston semi-perméable : mettons en présence une molécule d'un corps quelconque en solution dans l'eau, séparée d'un volume d'eau égal par un piston semi-perméable. Sous l'effet de la pression osmotique, le piston va reculer produisant ainsi un mouvement que l'on pourrait utiliser. Si C , est la concentration initiale, c , la concentration finale, le travail mécanique maximum libéré par cette opération est comme nous l'avons vu bien des fois :

$$RT \operatorname{Log} \frac{C}{c}$$

Il est légitime de supposer que si la diffusion simple ne produit aucun travail, l'énergie utilisable étant entièrement inutilisée, le rendement nul — la présence d'une membrane permet d'y faire apparaître une partie au moins soit sous forme mécanique (pression osmotique), soit sous forme chimique (phénomène de Girard), comme elle apparaît dans une pile sous forme électrique.

On peut alors soumettre ces effets au calcul : le phénomène produit sera, traduit en calories, inférieur à

$RT \log \frac{C}{c}$ C'est ainsi qu'un calcul simple montre que, la chaleur de neutralisation d'HCl par NaOH étant 13,6, la dialyse d'une molécule de NaCl dans son volume d'eau à travers une membrane parfaite à cet égard, ne saurait libérer plus de 0,027 molécule gramme d'HCl, en supposant que toute la chaleur de réaction représente de l'énergie libre.

Il est un moyen, du reste, de vérifier ces conceptions: de même que la détente d'un gaz sans travail extérieur, la diffusion simple n'entraîne aucune variation thermique importante. Si on lui fait produire un travail, elle emprunte son énergie au milieu ambiant: ainsi, si nous faisons produire un effet de membrane à l'intérieur d'un calorimètre, il doit y avoir absorption de chaleur pendant cette partie du phénomène qui correspond à la production du travail chimique ou mécanique, dégagement au contraire vers la fin, au moment où la dissymétrie chimique commence à s'effacer. Et la somme de ces deux variations thermiques doit être nulle.

Les cas où il doit y avoir équilibre de Donnan n'échappent pas à cette loi: cet équilibre représente le minimum thermodynamique, comme la symétrie parfaite dans le cas d'électrolytes traversant complètement la membrane. Ce minimum thermodynamique est la condition d'une inertie complète, état vers lequel tend tout système abandonné à lui-même.

Si les phénomènes calorifiques prévus ci-dessus ne se produisaient pas, il en faudrait conclure que la membrane est bien réellement le démon de Maxwell, triant les ions capables de rendement énergétique. Il est à

peine besoin d'insister sur les conséquences théoriques d'une pareille constatation, si jamais elle est faite ; nous savons que le principe de Carnot peut ne pas se vérifier à des échelles suffisamment petites, puisqu'il n'est qu'une probabilité. Mais lui trouver une dérogation aussi importante, et de longue durée, aboutirait à lui nier toute valeur pratique. Si improbable que soit ce phénomène, il mérite d'être vérifié, car il renverserait les bases de la chimie physique et changerait complètement notre conception de l'être vivant et de l'évolution physique du monde.

Conclusion

Nous sommes arrivé maintenant au terme de l'étude que nous nous étions proposée. Encore une fois, nous nous excusons d'avoir négligé trop de faits et trop de noms ; mais nous avons tenu à garder à ce travail la valeur d'un schéma et d'un mode de classement. Il reste à la résumer, mais sous le dogmatisme des termes, il faut comprendre le caractère transitoire de ces propositions. Les sciences physiques ont cet avantage, que l'on y connaît toujours les facteurs importants d'une expérience significative, puisque, par définition, on peut la reproduire à volonté. La génération suivante de chercheurs découvre des facteurs de moindre importance, donnant des variations d'abord volontairement négligées : c'est ce qui permet à ces sciences cette mar-

che sûre de précisions en précisions nouvelles, de retouches successives à une théorie qui, en gros, reste vraie. Nous donnons ici ce qui nous semble être une première approximation, nécessairement temporaire.

I. — L'état d'équilibre final, représentant le minimum thermodynamique d'un système formé de deux électrolytes et d'une membrane, est constitué par l'identité complète des deux solutions si tous les ions peuvent la traverser, par l'équilibre de Donnan dans le cas contraire comme l'a montré Loeb. Et ceci quelle que soit la membrane.

II. — Au cours de l'établissement de l'équilibre, peuvent se produire, dans des conditions précisées par Perrin, des courants liquides se traduisant par un travail osmotique.

III. — Au cours de l'établissement de l'équilibre peuvent se produire des phénomènes chimiques du type étudié par Girard et dont la généralisation n'est pas encore possible.

IV. — Ces deux ordres de phénomènes, producteurs d'énergie potentielle, l'empruntent au milieu ambiant, grâce à la détente corrélative à la diffusion, et leur valeur maximum est au plus égale à l'énergie utilisable que cette diffusion est capable de libérer.

Il ressort également de cette étude que l'on peut, dès à présent, classer les membranes, au point de vue des modifications qu'elles impriment à la marche de l'osmose. Et ceci sous trois chefs :

I. — Les membranes inertes telle que la paroi de CrCl_3 ou le collodion, qui obéissent aux règles posées par Perrin.

II. — Les membranes actives dont le signe dépend de la nature chimique: parois négatives (silice) positives (MgO) ou amphotères (protéines). Signalons à leur sujet une erreur à éviter: ces parois, précisément à cause de leur activité chimique, subissent, en général, lorsqu'elles sont plongées dans une solution, une modification capable de libérer de l'énergie, au même titre qu'un corps quelconque et sans qu'il y ait dans ce fait aucune relation avec leurs propriétés de membrane: il est évident qu'il ne faut pas tenir compte de ce fait. C'est ainsi qu'une membrane basique ou amphotère pourra abaisser le pH d'une solution acide sans qu'il y ait, à proprement parler, effet de membrane. D'où une précaution: réaliser à part l'équilibre entre la paroi à étudier et le liquide dans lequel elle doit plonger, ou bien ne tenir compte de l'expérience que lorsque cet équilibre est établi.

III. — Il faut concevoir des cas enfin, cas limites de ceux que nous venons de considérer, où la membrane devient énergétiquement active pendant toute la durée de l'expérience, la modifiant ainsi d'une façon imprévisible. Ce cas qu'il faut manifestement éviter au laboratoire, pourrait bien être celui de beaucoup de membranes vivantes. Il en existe de semblables dans les tubuli contorti du rein. Mais toute hypothèse à leur sujet est absolument illusoire et nous n'avons pas, pour le moment, à nous en occuper autrement que pour les éloigner de nos expériences.

Puisque nous avons parlé des phénomènes vitaux, faisons à leur sujet une autre remarque. Depuis que les faits d'osmose sont connus, on a songé à leur y faire jouer un rôle capital. Leur lenteur et leur souplesse, la possibilité d'effets mécaniques ou chimiques considérables sans différence de température et sans dispositifs matériels rigides rendent cette hypothèse très vraisemblable. Mais comment faut-il concevoir leur intervention ?

Guilleminot a rappelé combien l'antique comparaison de la vie à une lampe avait de profondeur. Comme celle de la flamme, la matière de l'être vivant change perpétuellement sous une forme constante. Ces deux systèmes, que les physiciens dénomment équilibres statistiques, ont besoin, pour maintenir leur existence, d'énergie chimique à dégrader : sans elle la lampe et la vie s'éteignent. Nous devons retrouver au niveau des membranes de l'être vivant ce double caractère de constance — cela toute la physiologie l'affirme — et de potentialité jamais satisfaite. C'est dire que nulle part, dans les régions vraiment actives d'un organisme, on ne trouvera identité de milieux de part et d'autre d'une paroi, ou équilibre de Donnan : car ces formes sont inertes, irréversibles et incapables d'être la source d'aucune activité. Et ceci n'est qu'un cas particulier des lois de l'énergétique biologique, qui nous montre la vie sous cet aspect étrange, d'être en quelque sorte un déséquilibre longtemps entretenu, la recherche constante d'un repos que lui donne enfin la mort.

CHAPITRE VI

Application à l'étude de la tension artérielle Les idées de Starling

Nous allons maintenant essayer d'appliquer les considérations qui précèdent à l'étude d'un phénomène de membrane qui se passe *in vivo* et qui semble particulièrement accessible: nous voulons parler de l'étude de la pression artérielle.

Ce rapprochement aurait paru, il y a quelques années encore, singulier. La physiologie de la tension artérielle passait pour l'une des mieux connues. On connaissait le moteur, cœur droit et cœur gauche, les canaux et les résistances périphériques qui guident le cours du sang; on connaissait les variations de ces facteurs et celles de la masse sanguine; on connaissait enfin le mécanisme régulateur qui préside au fonctionnement de l'appareil circulatoire, afin que tous ces facteurs se combinent harmonieusement pour donner au chiffre de la tension sanguine une valeur constante.

On embarrasserait cependant beaucoup un médecin ou un physiologiste en lui posant cette question: pourquoi cette valeur est-elle 13/7 cm de Hg ? La précision même de l'appareil qui maintient sa constance témoigne de l'importance qu'il y a pour l'organisme à ce que ce taux ne varie pas. Quel est le besoin fondamental à la satisfaction duquel ce chiffre est nécessaire et quels troubles déterminerait une valeur différente ?

Il n'est pas inutile de remarquer que cette ignorance n'est pas isolée. La constance chimique des différentes régions de l'organisme, malgré ses perpétuelles transformations, est aussi remarquablement assurée que sa fixité anatomique, exposée pourtant à de moindres dangers. La teneur du sang en glycose se maintient autour de 1 gr.; la chlorurémie autour de 5 gr.; la teneur en albumines autour de 70 gr. Nous connaissons en général les facteurs qui influent sur ces valeurs: pour la glycémie par exemple ils sont assez bien connus. Mais toujours nous ignorons le besoin profond qui les nécessite.

C'est une des raisons sans doute qui explique que nous connaissions si peu la cause et la vraie nature de tant de maladies générales: lorsqu'un trouble chimique ou physique apparaît, nous sommes portés à croire que c'est le mécanisme qui maintient son taux qui défaille. Peut-être est-ce là une manière de voir erronée: lorsqu'un malade a la fièvre, nous savons bien que ses vaso-moteurs, ses glandes sudorales et tout l'ensemble des moyens qui servent à défendre la température contre toutes ses causes de variations, est intact. Seulement, l'appareil est réglé pour 39° au lieu de l'être pour 37°

•

et l'organisme défend cette température nouvelle par les mêmes moyens et avec la même vigueur que la température habituelle. Il est possible que ce processus, admis de tous pour la fièvre, soit très général. N'est-il pas profondément illogique de chercher la cause d'un trouble alors que l'on ne connaît pas la raison qui nécessite le phénomène normal ?

L'hypertension artérielle semble être le type des affections dont l'origine répond au schéma que nous venons de donner. Tous les cliniciens savent que l'hypertendu a besoin de la tension anormale qu'il présente et qu'il faut non pas lutter contre elle, mais chercher à la rétablir lorsque le cœur défaillant est incapable de soutenir son taux. « L'action de la digitale, dit Gallavardin, ne consiste pas tant en une *élévation* ou un *abaissement* de la tension artérielle, qu'en une *restauration du taux initial de cette tension*, tel qu'il se présentait avant les accidents qui ont nécessité son administration; si elle la régénère, c'est que l'organisme ayant besoin de cette tension est sans doute capable d'en supporter l'excès. » (1)

Il faut donc, si l'on veut trouver la cause de l'hypertension, chercher la raison profonde qui nécessite à l'état normal comme à l'état pathologique le chiffre de la tension artérielle.

L'idée de faire jouer dans la circulation un rôle important à la pression osmotique des protéines du sang a été émise, il y a longtemps déjà, par Starling. Dans

(1) GALLAVARDIN : Les indications fondamentales de la médication digitalique. *Lyon Médical*, 1920.

un mémoire paru en 1896, il discutait son importance et pensait l'établir par l'expérience dont nous empruntons la description à Govaerts: on injecte dans le tissu cellulaire de la patte d'un chien une solution de NaCl à 1 %. Chez l'animal normal, elle se résorbe assez rapidement. Si, pour étudier les conditions de cette résorption, l'on opère sur un membre en perfusion, le sang défibriné qui y passe subit une dilution progressive: ainsi la solution bien que légèrement hypertonique a traversé les parois des capillaires. Ceci peut s'expliquer en admettant que le sang possède une pression osmotique supérieure à celle du liquide interstitiel, pression qui ne saurait être due aux sels, et provient en conséquence des protéines du sang.

Tout ce que la physiologie moderne sait sur les capillaires confirme cette idée. Il est certain qu'ils ne laissent pas, au moins à l'état normal, passer les protéines: on sait combien ces corps sont peu abondants dans les liquides de stase, ce que la clinique nous apprend à considérer comme des transsudats, tels que les épanchements des cardiaques. Leur absence dans l'urine en est une autre preuve. On trouvera, du reste, dans le mémoire de Govaert déjà cité une démonstration plus précise de cette idée, basée sur les expériences de Lewis. Par ailleurs, la facile résorption des solutions salines injectées par la voie sous-cutanée et l'expérience que nous avons citée de Starling, montre bien que les sels traversent sans difficulté la paroi capillaire, interdite aux protéines.

Ce sont là les conditions nécessaires et suffisantes pour l'établissement d'un équilibre de Donnan, donc

d'une pression osmotique de ce côté de la paroi où se trouvent les protéines, c'est-à-dire en faveur du sang. Nous aboutissons ainsi à une première loi :

Partout où se produit une dialyse du sérum sanguin hors des capillaires, la pression du sang à leur intérieur doit être plus élevée que la pression osmotique des protéines du sérum. Et l'on peut supposer que c'est cette loi qui est la base physiologique véritable de la tension artérielle.

Une objection se présente immédiatement à l'esprit : cette loi ne peut se vérifier que si le liquide interstitiel où baigne le capillaire est privé de protéine. Sans quoi se produirait une contre-pression qui diminuerait la valeur de la pression osmotique du sang dans des proportions impossibles à calculer.

Or, il est dans l'organisme plusieurs points où l'on peut connaître le liquide extérieur.

Le poumon d'abord : les capillaires sont presque à nu, séparés seulement de l'air par une mince lame épithéliale sans activité fonctionnelle appréciable. S'il n'y a pas transsudation, il faut admettre que la pression sanguine, très faible comme on sait, est inférieure à la tension osmotique, sauf toutefois dans les cas de stase par asystolie, où l'engorgement du cœur gauche provoquant une hyperpression dans les veines et les capillaires de la base du poumon, détermine le passage dans les alvéoles d'une petite quantité de liquide que traduisent les râles d'œdème constatés en pareil cas (1).

(1) Ce mécanisme n'a rien à voir avec celui de l'œdème aigu du poumon car, dans ce cas, le liquide, très albumineux, n'a pu passer qu'à la faveur d'une lésion des parois.

D'autres points du corps se prêtent à une vérification meilleure : ce sont la chambre postérieure de l'œil et le glomérule rénal. On a pu tenter là une vérification quantitative de la théorie de Starling, en mesurant la tension osmotique des protéines du sérum sanguin et la pression capillaire au niveau de ces organes.

La mesure de la pression du sang dans les capillaires a beaucoup préoccupé les physiologistes dans ces dernières années, en particulier Krogh à l'étranger et en France A.-G. Guillaume. Elle est extrêmement délicate, car les mesures directes sont presque impossibles. Certains expérimentateurs y sont cependant parvenu : à l'aide de pipettes extrêmement fines introduites dans les capillaires, Landis a pu évaluer à 14,5 cm d'eau pour les capillaires artériels, à 10 cm d'eau pour les capillaires veineux, la pression qui y règne chez la grenouille. Chez l'homme (d'après Mougeot), Carrier et Rehberg, en utilisant des pipettes de 0,02 mm. de diamètre, l'ont trouvée égale à 4,5 cm. d'eau. Ce résultat est surprenant, car, sans parler de l'extrême difficulté qu'il y a à tenir compte des phénomènes de tension superficielle et de viscosité lorsque l'on étudie des phénomènes à cette échelle, il faut bien admettre, avec Ch. Richet fils, que la tension capillaire est supérieure à la tension veineuse. Or, nous connaissons parfaitement celle-ci, qui a pour valeur moyenne 14 cm.

Les méthodes indirectes qui considèrent comme valeur de la tension capillaire, la pression nécessaire pour écraser ces petits vaisseaux, donnent certainement des chiffres supérieurs à la normale, car la résistance pro-

pre à la paroi ne doit pas être négligeable. Mais c'est la seule cause d'erreur et la précision des mesures peut être parfaite par ailleurs. Les premiers expérimentateurs avaient pris comme signe de l'écrasement du capillaire la pâleur des tissus. Leur méthode était extrêmement simple : une mince lame de verre de surface connue et de petites dimensions, est portée par une tige qui permet de l'appliquer sur une partie des téguments normalement colorée : la région périunguéale par exemple. On impose à l'appareil une pression connue, suffisante pour amener la pâleur de la région comprimée : il devient aisé de calculer la pression par centimètre carré.

C'est ainsi que von Kries indiquait 33 cm d'eau ; mais d'autres expérimentateurs, appliquant les mêmes principes, donnent des chiffres bien différents : Recklinghausen : 75 cm. ; Basler : 13 cm. On voit l'extrême discordance qui règne dans ces mesures. Cela tient évidemment à ce que les différents physiologistes ont adopté comme critère de l'écrasement du capillaire des changements de coloration divers, et difficiles à définir avec précision.

Le problème est devenu d'un abord plus facile depuis les recherches de Muller et surtout de l'Américain Lombard : elles ont montré que, si l'on recouvre la surface à examiner d'un liquide tel que l'huile de vasoline ou mieux la glycérine en mince couche, les rayons lumineux émis par une source puissante et concentrés sur ce point sont réfractés suffisamment pour que les capillaires superficiels deviennent visibles au microscope. Ce progrès technique sera certainement la source de

découvertes extrêmement intéressantes, mais il nous intéresse surtout en ce qu'il permet de voir sans erreur possible le taux de pression nécessaire pour écraser les vaisseaux. Il montre aussi que la pâleur des téguments n'a aucune relation avec les capillaires, mais dépend plutôt du calibre des veinules ou des plexus artériolaires superficiels.

Ainsi, en examinant une région d'accès facile telle que le pourtour de l'ongle, soit au microscope, soit comme l'a fait Guillaume, au spectroscope, on pourra obtenir des nombres certainement peu éloignés de la vérité. On trouve ainsi comme valeur normale 38 cm. d'eau ; mais cette valeur est très variable : la vasodilatation la fait passer à 53 cm. ou 78 cm. ; la vasoconstriction l'abaisse jusqu'à 13 cm. ; la stase veineuse au contraire peut l'élever au taux de 145 cm. d'eau. Sa valeur varie également, dans de moindres proportions, avec la position du membre.

**

Nous avons ainsi un des termes du problème. Il reste à trouver le second, la valeur de la pression osmotique des protéines du sang. Bien que Govaerts lui-même indique ceux qui l'ont précédé dans cette étude : Starling, dont nous avons relaté l'expérience ; Krogh ; c'est incontestablement à cet auteur que l'on en doit une étude précise à l'état normal et à l'état pathologique.

Sa technique est la suivante : la membrane utilisée est la cellophane, qui est à peu près imperméable aux protéines, qui se laisse au contraire traverser par les sels et le glucose du plasma. L'appareil est constitué par une petite cellule en cuivre doré. Sur l'une de ses

faces, libre, est appliquée la cellophane soutenue par une lame de cuivre dorée et percée de nombreux trous. L'étanchéité est assurée par un anneau de caoutchouc serré par un pas de vis. Sur la face opposée de la cellule est ménagé un orifice où se place un tube capillaire fermé par un robinet. La cellule, dont la capacité est de 1,5 cc., est plongée d'abord dans la paraffine fondue afin de la préserver de toute attaque, et aussi de réaliser son isolement électrique, car il ne faut pas oublier l'existence du potentiel de membrane qui va s'établir. On la remplit avec le sérum à examiner et le tube capillaire est ajusté de telle sorte que le niveau du sérum y monte à une hauteur donnée, toujours la même dans les différentes expériences. Puis on ferme le robinet, et l'on met la cellule dans une petite cuve contenant 1,5 cc. de NaCl à 9 0/00. On attend l'équilibre — 24 heures suffisent en général. Puis on mesure la pression qui s'est établie à l'aide de l'artifice suivant : le niveau du sérum dans le capillaire est repéré à l'aide d'un cathétomètre. On ouvre le robinet du tube capillaire. Aussitôt, sous l'effet de l'élasticité de la cellophane, jusque-là distendue, le niveau du liquide monte. On cherche alors la pression nécessaire pour lui faire reprendre le niveau qu'il avait avant l'ouverture du robinet. Cette pression, ajoutée à celle qui résulte de la hauteur du liquide, donne la pression osmotique cherchée. Elle est comprise, dans les cas normaux, entre 30 et 40 cm. d'eau, aux environs de 35 cm. en général. L'approximation est excellente, puisque des mesures simultanées avec le même sérum, dans différents appareils, donnent des résultats semblables à 1 ou 2 cm.

d'eau près. Il est essentiel que la température du milieu soit constante pendant toute la durée de l'expérience.

*
**

Ce résultat est évidemment très satisfaisant : nous avons trouvé 38 cm. comme valeur de la pression capillaire : l'égalité de cette valeur avec celle de la pression osmotique est saisissante et légitime évidemment l'hypothèse que la pression sanguine est réglée par un équilibre de Donnan.

*
**

D'autres faits d'ailleurs viennent encore fortifier cette conviction.

Nous avons parlé plus haut de la chambre postérieure de l'œil. D'après Govaerts, Dieter a pu mesurer les trois éléments qui entrent dans l'établissement de l'équilibre et il a trouvé une concordance presque parfaite à 2 mm. de Hg près, entre la pression capillaire des vaisseaux de la rétine et celle de la tension de l'humeur aqueuse augmentée de la pression osmotique des protéines de sérum. Et ceci aussi bien chez les sujets normaux que chez les glaucomateux.

C'est une autre application à la pathologie qui vaut à cette théorie son succès actuel : Govaerts a montré qu'un certain nombre d'œdèmes de cause humorale étaient sous la dépendance d'un abaissement de la pression osmotique des protéines : c'est le cas en particulier des œdèmes d'origine rénale, ou des œdèmes cachectiques ; les autres types dépendant soit d'une augmentation de la tension capillaire locale (œdème par compression veineuse), soit d'une perméabilité anormale des parois (œdème inflammatoire ou toxique). Ce der-

nier cas mis à part, on voit que l'œdème a pour cause un excès trop marqué de la pression capillaire sur la tension osmotique, soit que la première soit trop forte — œdèmes de stase —, soit que la seconde soit diminuée, et c'est le cas des rénaux.

Govaert a poussé plus loin ses investigations et il a cherché à déterminer la cause de cette hypotension osmotique. D'après ce que nous avons vu au sujet de l'équilibre de Donnan, on ne pouvait le trouver que parmi les quatre facteurs suivants :

- concentration en protéines ;
- nature des protéines ;
- action du pH ;
- action des sels du sang.

Les variations du pH, même à l'état pathologique, sont évidemment trop faibles pour faire varier la tension osmotique dans les proportions trouvées. Négligeant l'action des sels, cet auteur a recherché d'abord l'action de la concentration en protéine : elle est indiscutable : les sérums hypotendus sont des sérums dilués en général. Mais ceci ne saurait suffire, car la pression osmotique par gramme de protéine est dans ces cas très notablement abaissée. C'est en définitive dans la proportion relative des deux principales albumines du sang qu'il faut rechercher la cause profonde de ce type d'œdème.

On comprend aisément que les taux relatifs de sérum-albumine et de sérumglobuline puissent avoir une influence considérable. Cette dernière, en effet, a une molécule notablement plus volumineuse, et, de plus, son point isoélectrique ($\text{pH} = 5,4$) est plus rapproché

du pH sanguin que celui de la sérumalbumine ($\text{pH} = 4,7$). Ces deux raisons font que la pression osmotique par gramme d'albumine est beaucoup plus forte que celle de la globuline et tout se passe comme si, dans les conditions chimiques et physiques où elles se trouvent dans le sérum 1 gr. d'azote à l'état d'albumine donnait une pression osmotique de 7,54 cm. d'eau, alors que cette valeur est seulement de 1,95 pour la même quantité de globuline.

Ainsi c'est dans les variations de ces taux (que l'on désigne habituellement par rapport $\frac{A}{G}$) qu'il faut chercher la cause des œdèmes d'origine humorale. On ne peut actuellement aller plus loin, car notre ignorance en tout ce qui concerne l'origine et le métabolisme des protéines du sang est absolument totale.

CHAPITRE VII

Application à l'étude de la tension artérielle Réflexions sur les causes de l'hypertension

Lorsque l'on a quelque peu réfléchi aux considérations qui précèdent, il paraît évident qu'il faille chercher la cause de l'hypertension artérielle dans un phénomène tout opposé à celui qui conditionne les œdèmes : dans une hypertension osmotique, l'hypertension artérielle devenant, comme on l'a dit depuis longtemps, un « œdème du sang »,

C'est dans cette conviction que nous avons entrepris, en suivant la technique de Govaerts, une série de mesures chez les hypertendus. Cet auteur s'est peu occupé de cette face de la question, notant simplement que la pression osmotique est parfois augmentée chez ce type de malade, mais sans que l'on puisse en tirer une théorie générale. Nous avions espéré que certains au

moins des types d'hypertendus que la clinique permet d'isoler pourraient relever de cette pathogénie : les hypertendus d'origine rénale par exemple, les brightiques proprement dits, laissant à des troubles vasculaires le rôle d'expliquer l'hypertension solitaire. Disons tout de suite que cet espoir, qui est certainement venu à l'esprit de bien des expérimentateurs, a été complètement déçu. Nous n'avons trouvé d'augmentation nette et constante de la tension osmotique chez aucun des malades que nous avons examinés et qui répondaient cependant aux types cliniques les plus divers (1).

Ce résultat ne surprend pas complètement si l'on se place au point de vue clinique : si l'on fait de la tension osmotique la base physiologique de la tension artérielle, on doit admettre que toute chute de la première entraîne une chute parallèle de la seconde. Ce n'est pas ce que l'on observe au lit du malade. Les œdèmes de cause rénale ne s'accompagnent généralement pas d'hypotension, et souvent même coexistent avec une hypertension artérielle indiscutable. Et cette tension artérielle élevée ou normale apparaît même comme une condition nécessaire à la production des œdèmes. Car si elle se réglait exactement sur la tension osmotique des protéines et baissait avec elle, il est clair que l'eau n'aurait aucune tendance à quitter les capillaires et à refluer dans les tissus.

La clinique et l'expérience nous invitent donc toutes

(1) Alors que nous pouvons être tout à fait affirmatifs en ce qui concerne l'hypertension solitaire, nous ferions volontiers quelques réserves en ce qui concerne les brightiques, en raison du petit nombre des cas examinés dont le diagnostic clinique soit certain et de la discordance des résultats.

deux à modifier notre théorie première et à chercher ailleurs que dans la tension osmotique la raison profonde du chiffre de la tension artérielle.

**

Faisant un retour passager vers l'exposé théorique qui constitue le début de cette étude, nous allons chercher quelle est la pression nécessaire pour faire passer un liquide tel que le sang, mélange complexe d'électrolytes simples et de corps à grosses molécules, à travers une paroi capable d'arrêter ces derniers corps. Il semble *a priori* que cette pression est déterminée par la seule condition d'être supérieure à la pression osmotique due à l'équilibre de Donnan. Il n'en est rien, et deux cas limites sont à considérer, entre lesquels peut s'échelonner une série continue de transitions.

Considérons d'abord un passage extrêmement lent. Dans ce cas l'équilibre de Donnan peut à chaque instant s'établir entre les portions liquides situées de part et d'autre de la membrane : la pression de filtration est bien égale à la pression osmotique.

Mais envisageons maintenant un système où, pour une cause quelconque (surpression en particulier), la filtration est rapide, et le produit de la filtration immédiatement évacué. Il va se superposer au phénomène précédent un effet identique à celui qui est manifesté par les expériences de Perrin, de Chanoz ou de Bartell : le passage des électrolytes du sang à travers une paroi chargée va nécessiter lui aussi une pression positive ou négative, qui s'ajoutera à la première : dans ce cas, la pression de filtration n'est plus égale à la

pression osmotique due à l'effet Donnan, car il s'y ajoute ce que l'on pourrait appeler l'effet Perrin.

On trouvera une confirmation de cette manière de voir dans les travaux de Schade et de von Farkas, dont nous empruntons une fois de plus la relation à Go-vaerts. Ces expérimentateurs ont cherché ce qu'ils appellent la pression « onkotique » du sang, à l'aide de l'appareil suivant : « Le plasma citraté est inclus dans une boîte métallique, fermée en haut par une membrane de collodion soutenue par un treillis, et portant un tube latéral qui se prolonge en un capillaire vertical muni d'un robinet. Si l'on établit une pression suffisante dans ce capillaire, le sérum s'ultrafiltre à travers la membrane. Celle-ci se recouvre d'une très mince couche d'ultrafiltrat que l'on protège de l'évaporation à l'aide d'une couche de Hg. On laisse pendant quelques heures l'équilibre osmotique se stabiliser entre le sérum et son ultra-filtrat, puis on établit dans le capillaire des pressions variables : visant à l'aide d'un microscope les déplacements du liquide dans le capillaire, on voit avec quelle vitesse et dans quel sens se font les échanges de liquide à travers la membrane. En reportant la valeur de ces déplacements sur un graphique, on obtient la valeur pour laquelle ils sont nuls et on en déduit la pression osmotique. »

Les conditions de cette expérience répondent au premier cas considéré, dans lequel les échanges sont suffisamment lents pour que l'équilibre de Donnan ait le temps de s'établir. On trouve en effet par cette méthode un chiffre identique à celui qui est obtenu par l'osmo-

mètre à cellophane, 35 cm. d'eau environ, résultat qui ne dépend pas de la nature de la membrane.

Mais l'on aura sans doute remarqué, dans notre citation, la nécessité d'attendre quelques heures que l'équilibre s'établisse pour obtenir une mesure correcte : si l'on s'était contenté de chercher la pression suffisante pour obtenir le passage au début de l'expérience, les résultats auraient été discordants et variables avec les membranes, car l'effet Perrin dépend étroitement de leur nature, alors que l'équilibre de Donnan n'en dépend pas.

*
**

Revenons maintenant à l'étude physiologique, et considérons les différents systèmes que traverse le sang. En certains organes le produit de dialyse à travers les capillaires est pratiquement stagnant : c'est le cas de la chambre postérieure de l'œil par exemple, et nous avons vu que l'équilibre de Donnan était réalisé très exactement dans ce cas ; le liquide céphalo-rachidien peut sans doute être rangé dans la même catégorie. Mais on trouve à l'opposé un organe à filtration rapide, et dans lequel le filtrat est évacué aussitôt : c'est le glomérule rénal. Il est vraisemblable par contre que les échanges soient plus lents et l'équilibre de Donnan plus près de s'établir dans les autres tissus.

Ainsi nous aboutissons à cette conclusion, que les nécessités tensionnelles des différents tissus ne sont pas les mêmes, que les facteurs qui règlent le taux de la pression capillaire varient avec les différents organes, et que le rein se distingue particulièrement à cet égard.

*
**

Il est difficile actuellement d'aller plus loin dans cette analyse sans émettre d'hypothèses très hasardeuses et dépourvues de bases expérimentales. Il semble cependant que l'on puisse proposer au moins à titre d'hypothèse de travail le schéma suivant :

La tension artérielle paraît être réglée par la circulation rénale et son taux déterminé par la nécessité d'assurer une filtration glomérulaire suffisante ; trois facteurs peuvent influencer sur ce phénomène et déterminer ainsi un trouble tensionnel :

la pression osmotique des protéines ;

la nature des électrolytes du sang ;

la charge et la nature de la paroi des capillaires glomérulaires.

C'est sans doute par ce dernier mécanisme — ou par tous les trois peut-être — qu'agit la néphrite chronique, en modifiant la texture et la composition chimique des protéines du glomérule rénal. Il faudrait alors chercher la cause de l'hypertension solitaire dans une altération de la teneur en électrolytes du plasma (à moins qu'il ne s'agisse d'un phénomène d'ordre vasculaire).

L'état normal, caractérisé par une relation appropriée entre l'état circulatoire du rein et celui des autres tissus, sera évidemment troublé si, pour une cause qui nous échappe, la tension osmotique baisse, sans modification des conditions de transsudation au niveau du rein. Dans ce cas, la tension restant normale, l'eau et les sels chassés dans les tissus constitueront l'œdème.

Encore une fois il ne s'agit là que d'hypothèses fragiles et certainement transitoires. Elles sont difficile-

ment vérifiables, par cette raison qui donne à toute ces études leur caractère d'incertitude : l'absence de membrane définie et à caractères constants. Elles permettent au moins de penser que, ce dernier problème résolu, des découvertes faciles récompenseront le chercheur patient et tenace qui en fera le but de son activité.

Conclusions

I. — L'état d'équilibre final, représentant le minimum thermodynamique d'un système formé de deux électrolytes et d'une membrane, est constitué par l'identité complète des deux solutions, si tous les ions peuvent la traverser, par l'équilibre de Donnan dans le cas contraire, comme l'a montré Lœb. Et ceci quelle que soit la membrane.

II. — Au cours de l'établissement de l'équilibre peuvent se produire, dans des conditions précisées par Perrin, des courants liquides se traduisant par un travail osmotique.

III. — Au cours de l'établissement de l'équilibre peuvent se produire des phénomènes chimiques du type étudié par Girard et dont la généralisation n'est pas encore possible.

IV. — Ces deux ordres de phénomènes, producteurs d'énergie potentielle, l'empruntent au milieu ambiant, grâce à la détente corrélative à la diffusion, et leur

valeur maximum est, au plus, égale à l'énergie utilisable que cette diffusion est capable de libérer.

V. — Il faut chercher dans un phénomène de membrane la base physiologique de la tension artérielle et de ses troubles.

VI. — Ce phénomène de membrane n'est pas la pression osmotique des protéines du sang, qui n'est généralement pas augmentée dans l'hypertension ; il est vraisemblable plutôt qu'il s'agisse d'un effet du type Perrin, se passant au niveau du rein.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 25 Janvier 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

En tout ce qui concerne les membranes, nous nous bornons à la bibliographie élémentaire qui nous a servi à exécuter ce travail. Les ouvrages fondamentaux sur ce sujet, outre les traités de chimie physique, tels que celui de Mac Lewis (Traduction Vigneron), sont les travaux suivants :

PERRIN (J.). — *J. de Chimie Physique*, 1904-1905.

CHOUCROUN (Mlle). — *Th. Sciences*, Paris, 1922-23 : L'électrisation d'adsorption.

LOEB (J.). — Les protéines, Alcan. Trad. Mouton.

— La théorie des phénomènes colloïdaux. Alcan. Trad. Mouton.

Les études de P. GIRARD ont été publiées pour la plupart dans les C. R. de la Société de Biologie à partir de 1922 ; ainsi que dans le *J. Ch. Phys.*, 1917 et dans les C. R. de l'Académie des Sciences (1919, p. 1335 et 94). On en trouvera un résumé dans les *Annales de Physiologie et de Physico-Chimie biologique*, t. I, où se trouvent également un mémoire de Mestrezat et le mémoire de Lapique auquel nous avons fait allusion dans le cours de ce travail.

Les principaux mémoires de CHANOT, depuis sa thèse fondamentale (*Th. Sc.*, Lyon, 1906), ont paru dans le *J. de Physique* (1907) et dans les C. R. de la Société de Biologie, depuis 1926.

Citons également :

BARTELL. — Negative osmose. *J. Am. Chem. Soc.*, 1914, t. I.

BIGWOOD. — C. R. S. B., 1927.

LOISELEUR. — Hydrolyse des glucides par les membranes. In
B. Soc. Chimie Biol., 1927.

Les idées d'HUGOUNENQ et LOISELEUR sur la synthèse des diastases ont été exposées dans quatre mémoires parus dans les *B. Soc. Chim. Biol.*, en 1925, 1926 et 1927.

Nos connaissances sur tout ce qui concerne l'équilibre osmotique du sang ont été exposées dans l'admirable rapport de GOVAERTS au Congrès Français de Médecine (Paris, 1927), qui résume ses travaux antérieurs, parus dans le *B. Ac. Royal Méd. Belg.* et dans les C. R. S. B. de 1923, 1924, 1925.

Sur la tension capillaire on pourra consulter, en dehors des ouvrages de KROG dont MOUGEOT a donné le résumé et la bibliographie (chez Chahine), les différents mémoires suivant de A.-C. GUILLAUME :

C. R. A. S., 1924.

Bulletin Médical n° 44, 1923.

C. R. S. B., 1924, t. II.

Enfin, la thèse de MICHINEAU (Paris, 1924), qu'il a inspirée.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
<i>Chapitre premier.</i> — Statique des phénomènes de membrane. Théorie de Donnan	5
<i>Chapitre II.</i> — Dynamique des phénomènes de membrane. La théorie de Perrin	23
<i>Chapitre III.</i> — Les parois actives	37
<i>Chapitre IV.</i> — Les travaux de P. Girard	51
<i>Chapitre V.</i> — Membranes et thermodynamique .	57
<i>Chapitre VI.</i> — Application à l'étude de la tension artérielle. Les idées de Starling	67
<i>Chapitre VII.</i> — Application à l'étude de la ten- sion artérielle. Réflexions sur les causes de l'hypertension	79
Conclusions	87
Bibliographie	89



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

◦ 42, QUAI GAILLETON ◦

• • • • • LYON • • • • •



